1894-1904

APPENDICE

A

L'EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

A. DASTRE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1904



TITRES ET RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES

DEPUIS 1894

Académie des Sciences. Prix Lacaze (décembre 1895).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de l'Académie royale de Copenhague (21 avril 1899).

DIVISIONS DE CET EXPOSÉ

[Le numérotage du présent appendice fait suite à celui de l'exposé de 1894.]

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Le présent appendice mentionne les travaux de recherches que j'ai publiés de 1894 à 1904, et il en donne une courte analyse. — Il comprend 84 mémoires, notes ou communications. — Il fait suite à l'exposé de titres que j'ai fait paraître en 1894, à l'occasion de ma première candidature académique. Celui-là mentionnait 92 notes ou mémoires relatifs aux recherches exécutées de 1874 à 1894.

Avant de résumer le travail de ces dix dernières années, je crois utile de jeter un coup d'œil rapide sur l'œuvre de la première partie de ma carrière.

I

1874-1894

La première partie de mon œuvre, si j'ose employer ce style de plaidoyer — a enrichi la science biologique d'un certain nombre de *faits nouveaux* — *d'expériences démonstratives* et nettes — et enfin de *notions générales* que je crois d'une assez grande conséquence.

Je revendique dans l'ordre de la découverte de *faits nouveaux* les suivants : 1° L'identification des corps polarisants de l'œuf; 2° la découverte d'une réserve phosphatique chez l'embryon de diverses classes de Mammifères; 3° *l'hypotonus* du cœur et des vaisseaux; 4° le diabète asphyxique; 5° Le réflexe labio-mentionnier, *ultimum reflex*; 6° la disparition successive des divers ferments du pancréas sous l'influence de l'inanition; 7° le procédé d'anesthésie mixte atropine-morphine chloroforme; 8° l'indépendance de la pression artérielle relativement aux variations de la masse du sang; 9° l'indifférence du foie vis-à-vis de certains sucres; saccharose, lactose; son pouvoir de fixation vis-à-vis des autres; 10° l'influence de la raréfaction de l'air sur le calibre des vaisseaux; 11° la découverte des nerfs vaso-dilatateurs en général des diverses régions du corps où ces nerfs avaient été vainement cherchés. Ces résultats, les uns inattendus, d'autres contraires aux prévisions qu'autorisaient les idées régnantes, ont été plus ou moins riches en conséquences.

II. — En second lieu, certaines recherches en dehors de leur nouveauté ou de leur intérêt, offrent l'avantage de constituer par la facilité qu'il y a à les reproduire ou par leur caractère démonstratif, ce que l'on appelle de *bonnes*

expériences de cours. Dans ce nombre peuvent se ranger : 1° La démonstration du caractère de polarisation lamellaire des corpuscules lécithiques de l'œuf; 2° l'expérience du diabète asphyxique que l'on produit et que l'on fait cesser, au commandement, en fermant ou en ouvrant un robinet qui supprime ou permet l'accès de l'air dans les poumons; 3° le réflexe labio-mentionnier aussi sûr et aussi facile à reproduire chez l'animal anesthésié que le réflexe oculo-palpébral; 4° l'expérience de la détente brusque des vaisseaux de la peau lorsque la pression de l'air tombe à 42 centimètres de mercure (celle-ci exigeant un matériel plus compliqué); 5° l'expérience de la mise à nu des chylifères chez le chien à fistule biliaire intestinale; 6° l'expérience de la dilatation des vaisseaux de la cavité buccale sous l'influence de l'excitation du cordon cervical sympathique, contre-pied à tous les points de vue de la célèbre expérience de Claude Bernard et Brown-Séquard et aussi belle comme expérience de cours.

III. — Les notions nouvelles d'ordre général introduites dans la science par ces travaux sont les suivantes : 1° Existence de *réserves* de nature minérale; 2° ce que l'on doit entendre par *fonction d'un nerf.* Existence dans la plupart des nerfs de fibres à fonctions, non seulement différentes, mais opposées; 3° nature de l'influence exercée sur les organes par les nerfs inhibiteurs, repos au-delà du repos normal (hypotonus); 4° rôle des ganglions sympathiques (retrouvé plus tard par N. Langley, de Cambridge). 5° Conception générale du système nerveux de la vie végétative ou grand sympathique, qui se résume dans ce mot : « Le système grand sympathique est une moelle épinière dispersée dans les tissus », tandis que le système nerveux de la vie de relation a pour principal organe « une moelle épinière concentrée dans le canal céphalo-rachidien ». Je crois la notion classique actuelle conforme à ces idées; 6° existence d'une fonction (ensemble de mécanismes) qui règle la quantité d'eau du sang et de l'organisme (fonction régulatrice retrouvée plus tard, en Allemagne, par *Cohnstein.*)

II

1894-1904

Les travaux de cette période ont été groupés sous onze titres (titres XV à XXVI).

Les faits nouveaux qui ont été mis en lumière sont :

1° En premier lieu, et par ordre d'importance : les fonctions nouvelles du foie, pigmentaire, martiale, adipogénique; 2° la découverte de la fibrinolyse et de la digestion saline; 3° les phénomènes initiaux de la coagulation du sang méconnus jusqu'ici; 4° l'histoire biologique de la gélatine; 5° le mécanisme intime de la digestion des albuminoïdes et découverte de l'antikinase; 6° l'*oxydase* de la bile et son action sur l'eau oxygénée; 7° la solubilité des ferments digestifs dans l'alcool; 8° la méthode de dialyse chloroformique.

Voici un bref résumé de ces résultats :

Fonction pigmentaire du foie.

Titre XV
n° 93 à 97
(1897-1898)

Le foie est reconnu et caractérisé, en fait, chez les Vertébrés et Invertébrés, comme un organe ou un revêtement coloré, pigmentaire : partout sa couleur est entre le vert brun et le rouge brun. Les matières qui le colorent ont été appelées par moi *pigments hépatiques*. L'étude en avait été complétement négligée par les naturalistes et les physiologistes. Nous avons Floresco et moi abordé, en 1897, ce sujet neuf et nous sommes arrivés a des résultats d'une généralité et d'une simplicité tout à fait inattendues.

C'est, à savoir, que d'un bout à l'autre du régne animal les pigments hépatiques sont les mêmes, bien que l'organe présente les variétés de forme, d'aspect, de structure les plus diverses.

Nous avons étudié un grand nombre d'animax : des Mammiféres (chien, lapin); des Reptiles (lézards, tortues, couleuvres); des Batraciens (grenouilles, tritons, salamandres); des Poissons (carpes, tanches). Parmi les Invertébrés, j'ai examiné ceux qui possédent un foie distinct, les Crustacés (écrevisses, crabes, homards) et les Mollusques céphalopodes, Lamellibranches et Gastéropodes.

Partout le foie présente la ferrine et le choléchrome. C'est la traduction précise de ce fait d'observation universelle que, chez tous les animaux, le foie présente sensiblement la même coloration dans la gamme du jaune au brun rouge.

Cette loi d'identité ne comporte que deux exceptions, dont l'une est, d'ailleurs, purement apparente. Voici les caractères généraux de ces deux pigments :

A. — Le premier pigment (pigment aqueux, *ferrine*) est soluble dans l'eau légérement alcaline. Il s'obtient chez tous les animaux par les mémes procédés d'extraction (digestion papaïnique, macération alcaline, etc.); il existe dans la sécrétion du foie comme dans son tissu ; il est riche en fer.

La seule exceptioa est présentée par les Gastéropodes pulmonés (escargots) qui, au lieu de ferrine, possédent une sorte d'hématine réduite, le *pseudo-hémochromogène* de Sorby et Mac-Munn, plus riche encore en fer que la ferrine, et offrant un spectre à deux bandes. Il faut noter que ce corps appartient à la série de l'hémoglobine, qui cependant fait elle-méme défaut chez ces animaux.

B. — Le second pigment universel est le *choléchrome*. Il est soluble dans l'alcool et le chloroforme. Il existe seulement dans le tissu ; pas dans la sécrétion. Il est abondant chez certains animaux, en particulier cbez ceux dont le foie est riche en graisse, ce qui peut tenir à l'espéce (Homard), mais aussi aux conditions physiologiques (alimentation abondante). Il est rare chez les animaux à foie maigre, inanitiés.

Le second pigment est masqué dans la plupart des cas, et relégué au second plan par un pigment très répandu, abondant, à caractéres tranchés, qui n'est autre chose qu'une cblorophylle, ou mieux une xanthophylle. Il n'a pas été rencontré chez les Crustacés, dont le foie est gros et contient le cholécbrome en

assez forte proportion ; mais on le trouve chez la plupart des Mollusques. Il y a donc chez ces animaux une chlorophylle hépatique, *hépatochlorophylle* ou encore *hépatoxanthophylle*.

Chlorophylle animale. Nature. Origine.

TITRE XVI
Nos **98** à **99**
(1899)

Il y a un problème de la chlorophylle animale. C'est celui de son origine. Est-elle animale, est-elle végétale? Le pigment chlorophyllien trouvé chez les animaux est-il un produit de leur organisme ; en fait-il partie intégrante, ou, au contraire, lui est-il étranger et d'importation étrangère, de provenance végétale, emprunté aux plantes et simplement hospitalisé dans les tissus animaux?

La question a été fort controversée. Je l'ai résolue dans le cas très général de la chlorophylle du foie chez les Mollusques. J'ai réussi à faire disparaître ce pigment chlorophyllien par une alimentation prolongée avec des végétaux dépourvus de matière verte : je l'ai fait reparaître par l'alimentation herbacée. La chlorophylle vient des plantes. Certains tissus animaux, et le foie au plus haut degré fixent et conservent cette substance avec une énergie et une persistance extraordinaires. Cette fixation est le plus remarquable exemple de l'aptitude que possède la cellule hépatique de retenir les matières colorantes.

Fonction martiale du foie.

TITRE XVII
Nos **100** a **103**
(1897-1898)

J'ai créé le nom de *fonction martiale* pour désigner *les rapports intimes et étroits de l'organe hépatique avec le fer*, comme a été créé par Claude Bernard le nom de *fonction glycogénique* pour exprimer les rapports intimes et réglés du foie avec le glycogène et avec le sucre de glucose.

Le fer a, dans l'organisme des animaux une évolution, un cycle de transformations dont le stade principal a lieu dans le foie. Il y a là un ensemble d'actes enchaînés, coordonnés, réglés, constituant bien ce qu'en physiologie on appelle une « fonction ».

Cette fonction a été mise en évidence chez les Vertébrés et chez les Invertébrés.

État de la question avant mes travaux.

Chez les *Vertébrés*, elle était méconnue. A la vérité, on connaissait l'existence du fer dans le foie de ces animaux, mais on croyait qu'il n'y était que pour le sang et par le sang. C'était la *théorie hématique du fer du foie* (Quincke, 1877-1880).

Le fer du foie était un dépôt du sang qui s'y détruit (hématolyse hépatique) ; il était une réserve pour le sang qui s'y forme (hématopoïèse hépatique).

Cette doctrine n'était qu'un premier pas dans la voie de la vérité. Si en effet le fer du foie était uniquement commandé par les mutations du sang rouge à hémoglobine, on ne devrait point retrouver ce métal dans le foie des Invertébrés, qui n'ont point de sang rouge hémoglobinique et ferrugineux.

Or, on l'y retrouve. On revoit chez les Invertébrés les mêmes faits que chez les Mammifères, et on les revoit plus nets, plus clairs, dégagés de la complication que crée, chez ceux-ci, l'existence du fer dans le sang. Le fer existe dans le foie, avec nutant et même plus d'abondance et de constance que chez les Vertébrés. C'est donc la preuve que le fer hépatique n'est pas lié uniquement, ni même principalement, à la vie du sang, aux mutations du fer hémoglobinique, qu'il a un rôle différent et plus général.

Chez les Invertébrés, le fer du foie était entièrement inconnu.

État de la question après mes travaux.

Vertébrés. — On sait maintenant que, chez les Vertébrés, le fer est continuellement absorbé dans l'intestin grêle (particulièrement lorsqu'il est à l'état de composé organique, protéosique ou nucléinique); il est vraisemblable qu'il est transporté par les globules blancs dans tous les organes; il est particulièrement fixé par les cellules hépatiques dans le foie, *où il intervient pour favoriser les oxydations organiques* (par oxydases ou par actions directes). L'excès est continuellement excrété par l'urine (en très faible proportion); par la bile (en proportion plus grande), mais surtout par l'intestin, spécialement le gros intestin. Cette élimination se fait par sécrétion, par desquamation, et, dans les cas urgents, par transport leucocytaire. Elle est de nature *excrémentitielle*, c'est-à-dire que le fer est rejeté après avoir été fixé dans les tissus (tissu hépatique), indépendamment de l'absorption actuelle (Dastre).

B. — Chez *les Invertébrés*, j'ai démontré : 1° que le foie contient toujours du fer; qu'il en contient plus que tous les autres ensemble (25 fois plus à poids égal que le reste du corps chez les céphalopodes, poulpes, seiches et quelquefois qu'il est seul à en contenir (homard, langouste, écrevisse).

2° Le fait que le fer se rencontre dans cet organe toujours sous le même état, à l'état de *ferrine* (protéosate de fer) composé organo-métallique où le métal est faiblement lié et peut être décelé de la même manière (quoique un peu plus lente) que dans les sels ferreux et ferriques. Cette substance est un pigment du tissu hépatique; elle en peut être extraite par certains artifices que l'auteur a fait connaître; elle est soluble dans l'eau légèrement alcalisée. La ferrine est, dans le foie, mélangée à une petite quantité de nucléines et de nucléo-albumines ferrugineuses.

3° Que la teneur en fer du foie n'est pas un fait *accidentel*. Elle est indépendante des circonstances extérieures; elle ne suit pas les variations du milieu, ni de l'aliment, elle est réglée par des conditions physiologiques.

4° Que la teneur en fer n'est pas un fait *banal*. La faculté de fixation élective

que le foie possède pour le fer, il ne le manifeste pas pour d'autres métaux, pour le cuivre, par exemple ; car chez les crustacés et beaucoup de mollusques le sang est riche en cuivre et le foie à peu près exempt.

On connaît, enfin, le cycle du fer chez les Invertébrés.

Cycle du fer chez les Invertébrés. — Le fer qui s'accumule dans le foie de l'Invertébré n'y est cependant pas immobilisé. Il se dépense et se renouvelle. Il se dépense par la sécrétion biliaire (chez l'escargot la sécrétion hépatique est aussi riche en fer excrété que la bile des Mammifères), sécrétion qui l'entraîne au dehors ; il est dépensé aussi par la constitution de la coquille (escargot) qui en contient des quantités notables ; peut-être par la constitution des œufs. Il se se renouvelle par l'apport du sang.

Cette universalité du fer hépatique ; l'identité de forme (*ferrine*) sous laquelle il se présente chez tous les animaux ; son indépendance relative des contingences alimentaires ; son élimination continuelle par la sécrétion biliaire, par l'intestin, par la coquille, les œufs ; son rétablissement continuel par l'alimentation ; son cycle évolutif en un mot, tels sont les faits fondamentaux de la *fonction ferrugineuse* ou *martiale* du foie.

Fonction adipo-hépatique. Formation des graisses.

Titre XVIII
Nos 104 à 105
(1901)

Le foie a un rôle dans l'élaboration et l'évolution de la graisse. La cellule hépatique possède une aptitude remarquable à fixer et à former des graisses, chez tous les animaux. Chez les Vertébrés, la formation de la graisse n'est pas centralisée dans la cellule hépatique, mais diffuse dans le tissu conjonctif souscutané, dans l'épiploon, dans la moelle des os. Le rôle du foie dans l'évolution des graisses est masqué par le rôle des autres organes, si bien que si on n'a pas compris le lien de tous ces faits : état gras du foie chez les oies, les canards : chez les femelles en gestation et en lactation ; état gras du foie des Poissons, morues, squales.

Au contraire, chez certains Invertébrés, la graisse n'a de rapports avec presque aucun autre organe que le foie ; et, ainsi, la fonction adipo-hépatique prend un caractère de clarté et de simplicité incomparable. Par exemple :

J'ai montré que chez les Crustacés, il n'y a pas de graisse dans les tissus : et au contraire, qu'il y en a abondamment dans le foie. Ce n'est qu'à certains moments que la graisse se montre dans un petit nombre de tissus (œufs). Il y a donc une espèce de balancement, quant à la distribution des graisses, entre le foie et ce petit nombre d'organes, envisagés à l'époque de leur activité périodique. Il y a une fonction adipogénique.

J'ai vu que la graisse du foie n'était pas formée seulement de graisse véritable, mais de l'espèce de graisse phosphorée que l'on appelle lécithine, fait universellement vérifié depuis. La graisse des foies d'oie ou de canard est particulièrement riche en substance de ce genre.

Titre XIX
Nos 106 à 116

Mécanisme intime de la digestion pancréatique des albuminoïdes.

Cette série de recherches aboutit à deux résultats principaux, relatifs : l'un à la nature intime de la protéolyse digestive, l'autre, à la protection des parasites intestinaux contre l'action dissolvante des sucs digestifs.

I. Nature intime de l'action digestive pancréatique. — Dans le phénomène compliqué de la digestion pancréatique des albuminoïdes, j'ai démêlé plusieurs processus secondaires dont j'ai étudié, avec M. Stassano le développement et les lois : lois du *seuil d'activité* ou *du plateau*; loi *des concentrations*.

J'ai constaté ce fait curieux que : tous les éléments de la digestion pancréatique, suc inactif, kinase, albumine, mélange de suc et de kinase, lorsqu'ils sont isolés se détruisent. La destruction est d'autant plus énergique que les circonstances, alcalinité, température, se rapprochent davantage de celles de la digestion naturelle.

Au contraire, quand les trois éléments et les conditions sont réunies, c'est un changement de tableau. Non seulement la digestion s'accomplit, mais les agents d'exécution sont préservés.

Tous ces faits amènent à une conception nouvelle de la digestion de l'albumine. La protéolyse trypsique est une réaction à trois facteurs, exigeant leur intervention simultanée. Il ne peut plus être question aujourd'hui d'un ferment unique la trypsine qui digérerait les albuminoïdes à lui seul; pas davantage ce n'est une opération à deux, action conjuguée du suc du pancréas inactif et de la kinase de l'intestin sur un élément passif, l'albumine. C'est un condominium à trois, où les trois éléments ont un rôle nécessaire.

II. Antikinase. Protection des parasites intestinaux contre l'action dissolvante des sucs digestifs. — Pourquoi le parasite intestinal, l'ascaris, le tœnia, ne sont-ils pas digérés dans l'intestin? On a imaginé toutes sortes de raisons : parce qu'ils sont vivants, parce qu'ils sont protégés par leurs téguments, etc. M. Dastre nous fait connaître la raison véritable. C'est que les tissus de ces animaux sont imprégnés d'une substance, l'antikinase, existant dans leur liquide sanguin et qu'on peut en extraire. Cette substance (qui se rencontre aussi dans le sérum des autres animaux (Delezenne) neutralise la kinase et rend, par conséquent le suc pancréatique inerte.

L'anti-kinase est le premier exemple d'une nouvelle catégorie d'agents en chimie biologique. C'est un type nouveau que l'avenir montrera probablement très général.

Titre XX
Nos 117 à 129

Fibrinolyse. Digestion saline.

La découverte de la fibrinolyse et de la digestion saline est encore un point intéressant de mon œuvre. J'avais vu la fibrine du caillot sanguin, ou la fibrine

préparée par battage, disparaître progressivement lorsqu'on la conserve quelque temps dans le sang générateur. C'est cette disparition spontanée de la fibrine que j'ai appelée *fibrinolyse*. Elle a encore lieu lorsque l'on conserve la fibrine dans des solutions salines fortes et antiseptiques (fluorure de sodium, chlorure à 15 p. 100 et 20 p. 100), ainsi que dans les solutions salines faibles comme les liquides organiques. Cette disparition de la fibrine solide n'est pas une solution, c'est une véritable transformation digestive, présentant les phases et les degrés de la digestion véritable, sans que, cependant, on ait expressément ajouté à la liqueur les agents ou ferments digestifs des albuminoïdes.

Il y a de même une *albuminolyse*, une *caséinolyse*, une *gélatinolyse*, c'est-à-dire une digestion saline de l'albumine, de la caséine, de la gélatine. Ces phénomènes de dissolution, de disparition, en quelque sorte spontanée de la matière organique, par un véritable processus de digestion, sont de grande conséquence au point de vue de la biologie générale. La fibrinolyse et les faits similaires conduisent à l'*autolyse*, c'est-à-dire à la dissolution du corps cellulaire et des tissus par leurs propres moyens; question à l'ordre du jour qui a donné lieu à un nombre considérable de travaux. On ne saurait oublier qu'elle a été inaugurée par la découverte de la fibrinolyse due à M. Dastre.

TITRE XXI
Nos **130** à **142**

Matières colorantes de la bile. Bilirubine. Biliverdine. Biliprasine.

Les principales matières colorantes de la bile sont les deux pigments fondamentaux jaune et vert, *bilirubinique* et *biliverdinique*. L'étude en a été complétée ici par la détermination des circonstances qui permettent la transformation du premier dans le second : oxygène de l'air, chaleur, lumière, réaction du milieu.

J'ai fait connaître un troisième pigment intermédiaire aux deux précédents, le *biliprasinique*, existant lui-même sous deux formes, brune et verte. J'ai examiné avec beaucoup de détails la relation de ces deux formes entre elles et avec les pigments principaux.

J'ai étudié avec M. Floresco les biles d'un très grand nombre de vertébrés : chien, veau, bœuf, porc, lapin, cobaye; poulet, canard, tortue, grenouille, et indiqué pour chacune d'elles les mélanges de ces pigments principaux et secondaires auxquels elle doit sa coloration particulière.

Parmi les faits accessoires de cette longue étude, on en peut signaler deux qui ont un intérêt général :

1° C'est d'abord l'annonce qu'il existe dans la bile fraîche des canaux hépatiques une *oxydase*, agent ou condition d'oxydation particulièrement actif.

2° C'est le fait que la bile fraîche décompose instantanément l'eau oxygénée. Elle agit à cet égard comme on sait, depuis Thénard, que fait la fibrine du sang. L'action est aussi énergique et aussi complète qu'avec la fibrine fraîche. La bile est un réactif de l'eau oxygénée aussi sensible que la fibrine. Au contraire, la bile bouillie ne décompose pas l'eau oxygénée.

Titre XXII
N° 143 à 149

Ferments solubles.

Solubilité et activité des ferments dans l'alcool. — Contrairement à l'opinion commune qui définit les ferments des substances solubles dans l'eau et insolubles dans l'alcool, j'ai constaté que certains ferments digestifs étaient solubles dans des liqueurs assez fortement alcoolisées. Le ferment pancréatique qui digère l'amidon (*amylase*) et celui qui digère les albuminoïdes (trypsine) sont solubles dans l'eau-de-vie, le cognac. Le premier peut exister en dissolution dans des liqueurs contenant jusqu'à 65 p. 100 d'alcool : il peut agir et opérer la digestion dans des milieux alcoolisés à 20-30 p. 100. La trypsine peut se déceler dans des liquides alcoolisés à 50-55 p. 100 et digérer dans des milieux contenant du 15 à 20 p. 100 d'alcool.

Ces faits expliquent le déchet considérable que l'on obtient lorsque, en vue de purifier ces ferments, on veut pousser trop loin le traitement par l'alcool. Ils ont été utilisés par différents auteurs (Weinland, 1900) pour la préparation de certains ferments.

Une fois mon attention éveillée sur la solubilité des ferments dans l'alcool, j'ai consulté les auteurs, en vue d'y trouver l'indication de faits analogues constatés incidemment. J'en ai recueilli en effet plusieurs. L'un des plus remarquables est celui de la *myrosine*, soluble et encore active dans l'alcool à 60 degrés (Guignard, communication orale).

Gélatine. Gélification. Action coagulante. Acidité propre. Force de rétraction,

Titre XXIII
N° 150 à 155

Je signale :

1° Une étude de la *gélidité* (gélification) est la propreté que possèdent les solutions chaudes de cette substance de se *prendre en gelée* par le refroidissement.

La diminution de cette faculté s'apprécie par la température plus basse ou commence la prise en gelée, par la durée plus grande qu'elle met à s'accomplir, par la diminution de consistance du caillot. Cette particularité physique traduit les premières et les plus légères altérations chimiques que subit la substance. Ces altérations correspondent à une hydrolyse, à la formation de gélatose, comme dans les premières stades de la digestion naturelle.

2° Le fait que la gélatine injectée dans les vaisseaux sanguins rend le sang extrait plus facilement coagulable. Cette action coagulante des injections de gélatine (attribuée par les uns aux acides étrangers mêlés à la gélatine, par d'autres à la chaux qu'elle retient) n'est pas douteuse. Elle a été appliquée par les médecins et les chirurgiens au traitement des anévrismes ou d'autres affections sans que M. Dastre eût encouragé cet emploi.

3° *L'acidité normale de la gélatine.* — Dans l'énumération des propriétés de ce produit industriel les ouvrages mentionnent celle-ci : la gélatine est une substance neutre aux réactifs. C'est une erreur. La gélatine est doublement acide : par les impuretés qu'elle renferme (acides de préparation, chlorhydrique,

sulfurique); par elle-même, fait qui est d'accord avec ce que l'on sait de sa constitution (acide gélatinique). La dialyse enlève à la gélatine les acides étrangers et les matières minérales : l'opération qui enlève l'acide aboutit à une limite infranchissable (correspondant à 0 gr. 345 de HCl p. 100 de substance sèche). On arrive à la même limite par une route inverse : en neutralisant la gélatine dialysée par la soude et dialysant de nouveau ce gélatinate de soude.

4° Une propriété très curieuse sur laquelle j'ai appelé l'attention, c'est la *force de rétraction* véritablement prodigieuse que la gélatine peut développer en se desséchant. Des lames de gélatine de 1/5 de millimètre d'épaisseur étalées sur une plaque de métal en provoquent l'enroulement; appliquées sur une lame de verre elles y produisent des arrachements et des érosions qui en ravinent la surface.

J'ai montré ces curieux effets au XVIII[e] Congrès de médecine et de chirurgie (section de physiologie) à Paris en 1900. *Comptes rendus*. Paris Masson. p. 176). Je considère comme honorable pour moi que M. Cailletet qui a découvert de son côté les mêmes phénomènes (avec bien d'autres) ait pu intéresser l'Académie avec leur exposé et leur démonstration dans la séance du 17 février 1902.

TITRE XXIV
N[os] 156 à 168

Coagulation du sang.

Je me bornerai à signaler deux résultats, dont l'un au moins s'impose par son importance.

I. — Le premier est relatif au *rôle des globules du sang dans ce phénomène;* le second à l'*influence de la réaction chimique du milieu.*

1° La doctrine classique soutient que la coagulation est liée à la destruction anatomique des globules blancs (*leucolyse*). Les leucocytes, en majorité, éclateraient au sortir des vaisseaux et mettraient en liberté le fibrin-ferment, agent de la coagulation.

La théorie régnante suppose donc deux choses : d'abord, l'extrême fragilité des leucocytes se détruisant dès qu'ils sortent des vaisseaux; en second lieu, la nécessité même de cette destruction pour la genèse du ferment coagulateur. La plupart des théories de la coagulation reposent sur ces deux propositions comme sur des bases fondamentales.

M. Dastre montre qu'elles sont erronées l'une et l'autre. Avec V. Henry il observe nettement la conservation des leucocytes dans la lymphe normale et dans la lymphe diluée pendant tout le cours de la coagulation. — Avec M. Arthus il montre la formation progressivement croissante du ferment coagulateur pendant et après la coagulation. Il réunit un véritable faisceau de preuves, qui réforment l'opinion classique et qui établissent ces deux vérités nouvelles, contre-pied des notions courantes :

1° L'*inaltérabilité* des globules qui interviennent dans l'acte de la coagulation.

2° La production du ferment coagulateur par un phénoméne de *sécrétion* ou d'*excrétion* de la part du leucocyte vivant.

II. — Le second point est relatif à l'*influence sur la coagulation de la réaction chimique* du milieu.

Il faut trois facteurs pour la coagulation : la substance qui coagule (fibrinogène), l'agent coagulateur (fibrin-ferment), et enfin une certaine réaction du milieu. — Il en est ici, au chapitre de la coagulation, comme au chapitre de la digestion : la pepsine n'agit qu'en milieu acide, le suc pancréatique qu'en milieu alcalin. M. Dastre montre que l'alcalinité retarde ou empêche la coagulation : le sang de peptone, les plasmas peptonés et oxalatés restent indéfiniment liquides si on leur conserve leur alcalinité normale; ils coagulent instantanément quand on les neutralise avec un acide quelconque.

Parmi les très nombreux physiologistes qui ont étudié le probléme de la coagulation du sang, M. Dastre s'est signalé par le succès avec lequel il a fait ressortir l'importance de ce troisiéme facteur, le milieu.

Titre XXV
Nos 160 à 176

Sujets divers.

Sucre et glycogène de la lymphe.

Les recherches ont été faites sur un animal de grande taille (vache munie de fistule lymphatique), étude qui avait été impossible chez un animal de plus petite taille M. Dastre a constaté que le sucre de la lymphe subissait la glycolyse absolument comme celui du sang. Il a décelé dans la lymphe une quantité de glycogéne appréciable, qui paraît fixé sur les globules (blancs).

Titre XXVI

Publications scientifiques.

Je me borne à signaler les suivantes :

I. — *Osmose*, *Tonométrie*, *Cryoscopie*. — Masson, 1901 (*Traité de Physique biologique*)[1].

Un mouvement très remarquable, et d'ailleurs tout récent, entraîne la physiologie expérimentale dans les voies de la Physico-Chimie. Les déterminations cryoscopiques, les mesures de conductibilité électrique, les considérations sur l'osmose, sur l'isotonie ou l'anisotomie des liquides organiques, sur l'ionisation

1. Ce livre n'est que la première partie d'un ouvrage qui sera complété par l'étude de la conductibilité électrique et des applications.

de ces solutions, remplissent aujourd'hui les publications des biologistes, surtout à l'étranger.

Malheureusement, les notions physiques qui doivent servir de fondement à ces applications étaient peu répandues, mal précisées, contestées même, en France surtout, sans discussion et affirmées de même. Il n'existait, sur ce sujet, aucun travail d'ensemble, mais seulement des mémoires originaux.

J'ai voulu combler cette lacune et offrir aux physiologistes, d'une manière qui leur fût accessible, cet ouvrage nécessaire, qui a exigé un réel effort de critique, de discussion, de mise en œuvre, en un mot, d'une infinité de documents quelquefois contradictoires.

II. — *La Vie et la Mort*, dans Bibliothèque de philosophie scientifique, Flammarion, Paris.

APPENDICE

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRE XV

(Nos 93 à 97)

FONCTION PIGMENTAIRE DU FOIE

(1897-1898)

MÉMOIRES

93. — **Pigments du foie en général. Pigments hépatiques chez les vertébrés** (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1898, p. 209).

94. — **Pigments du foie en général. Pigments hépatiques chez les invertébrés** (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1898, p. 89).

95. — **Fonction pigmentaire du foie** (Mémoire dans *Physiologie comparée du foie* (Paris), 1904, p. 12).

NOTES
DANS LES *COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES*

96. — **Pigments hépatiques chez les vertébrés** (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1898, t. CXXVI, p. 221).

97. — **Le foie organe pigmmentaire chez les invertébrés** (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1898, t. CXXVII, p. 932).

(En collaboration avec N. Floresco.)

Le foie est défini par l'anatomie comparée : la principale annexe de l'intestin moyen; mais il est caractérisé et toujours reconnu en fait, chez les vertébrés chez les invertébrés, pour sa couleur. C'est un *organe pigmentaire*, à revêtement de cellules épithéliales colorées, pigmentées); et partout, sa couleur varie du jaune brun au vert brun.

J'appelle *pigments hépatiques* les matières qui colorent ainsi le tissu du foie. Le foie sécrète une liqueur (sécrétion hépatique, bile) qui, elle aussi, est colorée et dont les pigments (*pigments biliaires*) ne doivent pas être confondus avec les *pigments hépatiques* chez les vertébrés (animaux à sang rouge). Avec Floresco j'ai montré qu'au contraire les deux espèces de pigments se confondaient chez les invertébrés, de telle sorte que chez ces animaux, en étudiant les *pigments hépatiques* on étudiait en même temps les pigments biliaires.

Les physiologistes et les naturalistes avaient jusqu'ici négligé l'examen de cette question. Elle était à peu près neuve, ou du moins nos connaissances à cet égard se réduisaient à quelques notions incomplètes ou erronées, ou valables seulement pour quelques animaux particuliers. Nous avons abordé ce sujet neuf et sommes arrivés à des résultats d'une généralité et d'une simplicité véritablement inattendus.

Ces matières colorantes du foie sont chez les vertébrés au nombre de deux : la *ferrine* et le *choléchrome* coexistant ensemble. La ferrine est un *pigment aqueux*, soluble dans l'eau légèrement alcalisée; le choléchrome est un pigment *chloroformique*, c'est-à-dire soluble dans le chloroforme ou dans le mélange alcool-chloroforme.

L'examen de ces deux substances : extraction, propriétés physiques et chimiques, influence des divers agents, artifice de préparation a été fait avec soin.

La ferrine est une sorte de protéosate de fer, mélangée d'une petite quantité de nucléo-albumines ferrugineuses. Elle contient à peu près tout le fer du foie. Elle se rapproche de la ferratine de Marfori et Schmiedeberg.

Le choléchrome est une matière huileuse soluble dans l'alcool-chloroforme, voisine des lipochromes et lutéines et des pigments biliaires.

§ 1. — **Vertébrés.** — Chez les vertébrés, la préparation de ces pigments exige quelques artifices. Il faut, par exemple, les débarrasser du sang et de ses matières colorantes, les séparer d'autres produits par la digestion papaïnique, etc.

Les résultats typiques que l'on vient d'indiquer ont été obtenus sur les Mammifères, chien, lapin, etc. — Ils ont été vérifiés chez les Reptiles (Lézards, Tortues, etc.); chez les Batraciens (Grenouilles, Tritons, Salamandres), chez les Poissons (Carpes, Tanches, etc.). Partout les faits ont été trouvés concordants, ils prennent aussi un véritable caractère de généralité.

§ 2. — **Invertébrés.** — Chez les Invertébrés la recherche des pigments hépatiques est facilitée par le fait que le sang n'est point coloré en général et que les pigments hépatiques se confondent avec les pigments biliaires.

Dastre et Floresco ont étudié particulièrement les pigments hépatiques chez les Invertébrés qui ont un foie distinct, les Mollusques et les Crustacés.

Chez les Crustacés qui ont été examinés (Écrevisses, Crabes, Homards) on

retrouve les deux mêmes pigments que chez les Vertébrés, à savoir la *ferrine* et le *choléchrome*.

Les préparations et les propriétés sont les mêmes. La superposition des faits est frappante.

Chez les Mollusques, on a étudié des représentants des trois classes : *Gastéropodes*, *Lamellibranches*, *Céphalopodes*.

Il y a chez les *Céphalopodes* un type (Seiche) présentant les pigments hépatiques des Vertébrés et des Crustacés (ferrine et choléchrome) et un autre type (Poulpe) représentant la *ferrine* et un *pigment chlorophylloïde* ou *hépato-chlorophylle*.

Chez les *Lamellibranches*, il y a de même deux types :

Le premier type, celui de l'Anodonte, rentre dans le plan général. Il possède le pigment aqueux ferrugineux, sorte de protéosate de fer, la ferrine et le pigment chloroformique à spectre continu, le choléchrome. — C'est une complète analogie avec les Vertébrés, les Crustacés et une partie des Céphalopodes.

Le second groupe des Lamellibranches comprenant les Huîtres, Moules, Pectens, se comporte comme le second groupe de Céphalopodes. Il présente un foie dont la couleur est jaune verdâtre. Les pigments de ce foie sont la *ferrine* ordinaire et l'*hépato-chlorophylle* dont la solution alcoolo-chloroformique plus ou moins colorée en vert présente le spectre caractéristique à quatre bandes, analogue à celui de la chlorophylle.

Chez les *Gastéropodes*, Hélix, Buccins, Planorbes, il semblerait *a priori*, que l'on ait les mêmes pigments que chez les Vertébrés : ferrine et choléchrome, mais l'examen microscopique détrompe. — Le pigment aqueux présente un spectre à deux bandes étroites dans le vert, entre D et F. Il est très analogue sous tous les rapports au pigment que l'on retrouve dans la sécrétion hépatique de l'escargot et que Sorby, en 1876 et Mac-Munn, en 1883, ont identifié à l'hématine réduite. — Quand au pigment chloroformique, il présente les quatre bandes appartenant à la chlorophylle. Il faut donc admettre que le pigment alcoolo-chloroformique du foie chez l'escargot comme chez *Ostrea*, *Mytilus*, *Pecten*, *Octopus* est constitué par une variété de chlorophylle, *entéro-chlorophylle* de Mac-Munn, *hépato-chlorophylle* de Dastre et Floresco.

En résumé, chez les Gastéropodes pulmonés (escargot), le pigment aqueux ferrugineux est constitué non plus par la *ferrine*, qui avait existé partout jusqu'à présent, mais par un dérivé de l'hémoglobine, l'hématine réduite ou *pseudo-hémochromogène*, — fait remarquable, étant donné que l'hémoglobine n'existe pas chez ces animaux.

La *sécrétion hépatique* de l'escargot qui peut être recueillie en abondance, grâce à un artifice très simple, présente exactement les mêmes caractères; de sorte qu'il est permis d'identifier la sécrétion à la macération du tissu du foie.

Quant au pigment alcoolo-chloroformique, il est constitué par l'*hépato-chlorophylle* (spectre à quatre bandes).

Conclusion générale. — Au point de vue des pigments du tissu hépatique, l'analogie est complète dans toute la série animale.

Le foie présente partout les mêmes pigments, la ferrine et le choléchrome. C'est la traduction précise de ce fait d'observation universelle que, chez tous les animaux, le foie présente sensiblement la même coloration dans la gamme du jaune au brun rouge.

Cette loi d'identité ne comporte que deux exceptions, dont l'une est, d'ailleurs, purement apparente. Voici les caractères généraux de ces deux pigments :

A. — Le premier pigment (pigment aqueux, *ferrine*) est soluble dans l'eau légèrement alcaline ou chargée de substances salines et organiques. Il s'obtient chez tous les animaux par les mêmes procédés d'extraction (digestion papaïnique, macération alcaline, etc.) ; il existe dans la sécrétion du foie comme dans son tissu, contrairement au dire des auteurs, qui, comme Hoppe-Seyler et G. Bunge, ont cru la sécrétion hépatique incolore chez les animaux privés d'hémoglobine ; il est riche en fer.

La seule exception est présentée par les Gastéropodes pulmonés (escargots) qui, au lieu de ferrine, possèdent une sorte d'hématine réduite, le *pseudo-hémochromogène* de Sorby et Mac-Munn, plus riche encore en fer que la ferrine, et offrant un spectre à deux bandes. Il faut noter que ce corps appartient à la série de l'hémoglobine, qui cependant fait elle-même défaut chez ces animaux.

B. — Le second pigment universel est le *choléchrome*. Il est soluble dans l'alcool et le chloroforme. Il s'obtient en traitant par ces dissolvants le tissu sec. Il n'existe pas dans la sécrétion. Il est intermédiaire aux lipochromes et aux pigments biliaires. Il est abondant chez certains animaux, en particulier chez ceux dont le foie est riche en graisse, ce qui peut tenir à l'espèce (Homard), mais aussi aux conditions physiologiques (alimentation abondante). Il est rare chez les animaux à foie maigre, inanitiés.

Le second pigment est masqué dans la plupart des cas, et relégué au second plan par un pigment très répandu, abondant, à caractères tranchés, qui n'est autre chose qu'une chlorophylle, ou mieux une xanthophylle. Celui-ci présente un spectre caractéristique à quatre bandes, dont la première, dans le rouge, au contact de B, est tout à fait distinctive. Il n'a pas été rencontré chez les Crustacés, dont le foie est gros et contient le choléchrome en assez forte proportion ; mais on le trouve chez la plupart des Mollusques. Il y a donc chez ces animaux une chlorophylle hépatique, *hépatochlorophylle* ou encore *hépatoxantophylle*.

TITRE XVI

(Nos 98 à 99)

CHLOROPHYLLE ANIMALE. SON ORIGINE

(1899)

MÉMOIRE

98. — **La chlorophylle du foie chez les mollusques** (Mémoire dans le *Journal de Physiologie*. 1899, t. I, p. 111).

COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES.

99. — **Contribution à l'étude des chlorophylles animales. Chlorophylle du foie des Mollusques** (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences.* 1899, CCXXVIII, p. 398),

(avec N. Floresco).

Le choléchrome, matière huileuse, soluble dans l'alcool et le chloroforme, est l'un des deux pigments universels que l'on rencontre chez tous les animaux vertébrés ou invertébrés. Il est quelquefois masqué ou relégué au second plan, par un pigment très répandu, abondant, à caractères tranchés. Celui-ci n'est autre chose qu'une *chlorophylle*, ou mieux une xanthophylle. Il en a le spectre caractéristique, à quatre bandes, dont la première dans le rouge au contact de la raie B est tout à fait distinctive.

On le rencontre chez la plupart des Mollusques. Ces animaux ont une chlorophylle hépatique, *hépato-chlorophylle* ou encore *hépato-xanthophylle*.

Origine de l'hépato-chlorophylle. — Quant à l'origine de cette *hépathoxanthophylle*, elle soulève le problème général de la chlorophylle animale. Le pigment chlorophyllien est-il propre à l'organisme animal; lui est-il, au contraire, étranger et de provenance extérieure, végétale et alimentaire? Nos expériences concluent dans ce dernier sens. En supprimant toute alimentation chlorophyllée pendant un temps suffisant (un an) chez l'escargot, nous avons fait disparaître du foie le pigment chlorophyllien, tout en laissant subsister le pigment choléchrome. En remettant ces animaux au régime ordinaire chlorophyllé, ils ne tardent pas à récupérer le pigment chlorophyllien.

Malgré ses analogies chimiques avec ses pigments biliaires, malgré sa conservation pendant le jeûne hibernal, la chlorophylle hépatique n'est pas un produit animal : c'est une chlorophylle végétale, venant des aliments, fixée seulement et conservée d'une façon remarquable dans le tissu hépatique.

Cette faculté du foie de retenir avec persistance la chlorophylle végétale,

sans la laisser passer dans la sécrétion, mérite d'être spécialement remarquée, à cause de son énergie et de sa persistance. C'est un exemple naturel et un cas particulier de l'aptitude qu'a la cellule hépatique de fixer énergiquement certaines matières colorantes.

TITRE XVII

(Nos 100 à 103)

FONCTION MARTIALE DU FOIE

(1897-1898)

MÉMOIRE

100. — **Fonction martiale du foie chez tous les animaux en général** (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1898, p. 176).

101. — **Fonction martiale du foie** (dans la *Physiologie comparée du foie*. Renouard, 1904. Paris, p. 21.

102. — **Fer** (dans le *Dictionnaire de physiologie* de Ch. Richet).

NOTES
DANS LES *COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES*

103. — **Sur la fonction martiale du foie chez les vertébrés et les invertébrés** (*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 1898, t. CXXVI, p. 376.

(en collaboration avec N. Floresco).

Les relations remarquables du foie avec le glycogène et avec le glycose ont été établies par Claude Bernard, et exprimées par le nom universellement adopté de *fonction glycogénique du foie*. On peut exprimer par le nom de *fonction ferrugineuse* ou *fonction martiale* (*Mars*, *Martis*, nom du fer en latin) les relations, très remarquables aussi, qui existe entre le *foie* et le *fer* de l'organisme. C'est dans ce sens que j'ai créé ce nom de *fonction martiale* pour désigner les *rapports physiologiques intimes et étroits de l'organe hépatique avec le fer*, c'est-à-dire avec celui des corps simples métalliques qui est le plus essentiel à l'économie.

Ces rapports constituent un ensemble d'actes, liés, enchaînés, coordonnés, constituant une *fonction*. Le fer, en effet, a dans l'organisme des animaux en évolution, un cycle de transformations, dont le stade principal a lieu dans le foie.

Nos études (1897) ont démontré deux faits essentiels :

1° L'existence générale du fer dans le foie de tous les animaux;

2° Le fait que le fer se rencontre dans cet organe sous le même état, à l'état de *ferrine* (protéosate de fer) composé organo-métallique où le métal est faiblement lié et peut être décélé de la même manière (quoique un peu plus lente) que dans les sels ferreux et ferriques. Cette substance est un pigment du tissu hépatique elle en peut être extraite par certains artifices que l'auteur a fait connaître : elle est soluble dans l'eau légèrement alcalisée. La ferrine est, dans le foie, mélangée à une petite quantité de *nucléines* et de *nucléo-albumines ferrugineuses*.

§ 1er. — **Fer du foie chez les Vertébrés.** — Chez les Vertébrés, l'étude des variations du fer à l'état physiologique et à l'état pathologique montre que le fer du foie constitue une réserve destinée à subvenir à la disette et au besoin des autres parties de l'organisme et particulièrement du sang. On remarquera incidemment que le foie se comporte d'une manière analogue en ce qui concerne le glycogéne et la graisse.

Les études sur les vertébrés antérieures à celles de Dastre et de son collaborateur montraient le rôle du fer du foie par rapport au sang et non point par rapport à l'organisme tout entier. Le foie avait du fer, croyait-on, parce que l'animal avait du sang rouge contenant de l'hémoglobine riche en fer. Les mutations du fer du foie étaient la contre-partie des mutations du fer du sang.

Le foie apparaissait comme un dépôt pour le fer du sang, qui se détruit dans cet organe (hématolyse hépatique); comme une réserve de fer pour le sang qui s'y forme (hématopoïése hépatique). C'est cette conception, qui constitue la théorie de la *sidérose* ou *théorie hématique du fer du foie,* imaginée par Quincke de 1877 à 1880.

Cette doctrine n'était qu'un premier pas dans la voie de la vérité. Si en effet le fer du foie était uniquement commandé par les mutations du sang rouge à hémoglobine, on ne devrait point retrouver ce métal dans le foie des Invertébrés, qui n'ont point de sang rouge hémoglobinique et ferrugineux.

Or on l'y retrouve. On revoit chez les Invertébrés les mêmes faits que chez les Mammifères, et on les revoit plus nets, plus clairs, dégagés de la complication que crée, chez ceux-ci, l'existence du fer dans le sang. Le fer existe dans le foie, avec autant et même plus d'abondance et de constance que chez les Vertébrés. C'est donc la preuve que le fer hépatique n'est pas lié uniquement, ni même principalement, à la vie du sang, aux mutations du fer hémoglobinique, qu'il a un rôle différent et plus général.

Cycle du fer chez les Vertébrés. — Néanmoins, si méconnu que fût le rôle général du fer chez les Vertébrés, les études fragmentaires publiées par de nombreux auteurs, si on les rapproche et si on les compare, permettent de tracer un tableau assez exact du cycle de fer, c'est-à-dire de son évolution dans l'organisme. Voici l'interprétation que j'ai donnée à l'ensemble des faits connus chez les Vertébrés, interprétation qui redresse l'erreur du fer hépatique uniquement destiné au sang :

Le fer est continuellement absorbé dans l'intestin grêle (particulièrement

lorsqu'il est à l'état de composé organique, protéosique ou nucléinique); il est vraisemblable qu'il est transporté par les globules blancs dans tous les organes; il est particuliérement fixé par les cellules hépatiques dans le foie, *où il intervient pour favoriser les oxydations organiques* (par oxydases ou par actions directes). L'excés est continuellement excrété par l'urine (en trés faible proportion); par la bile (en proportion plus grande), mais surtout par l'intestin, spécialement le gros intestin. Cette élimination se fait par sécrétion, par desquamation, et, dans les cas urgents, par transport leucocytaire. Elle est de nature *excrémentitielle*, c'est-à-dire que le fer est rejeté après avoir été fixé dans les tissus (tissu hépatique), indépendamment de l'absorption actuelle (Dastre).

Fer du foie chez les Invertébrés. — C'est surtout l'étude des Invertébrés qui m'a permis de comprendre le rôle général du foie comme régulateur du fer de l'organisme.

Résultats expérimentaux. Mollusques. Crustacés. — Chez les Mollusques et les Crustacés l'organe hépatique est assez bien limité et assez distinct pour pouvoir être isolé et étudié. De plus, le sang de ces animaux et des Invertébrés, en général, ne contient pas de fer. Ce métal y est souvent remplacé par le cuivre (hémocyanine). En outre, il n'y a point de représentant de la rate, autre organe qui chez les Vertébrés est riche en fer. L'organe hépatique jouit donc, à l'égard du fer, d'une situation privilégiée, exceptionnelle.

Voici le résumé des faits indiqués par Dastre et Floresco.

1° Le foie est l'organe ferrugineux par excellence. Il est mieux spécialisé, à cet égard, que le foie des Vertébrés supérieurs, puisqu'il est le seul organe chargé de fer. Au contraire, chez les Mammifères, par exemple, le tissu ferrugineux par excellence est le sang (1 gramme de sang sec contient 0 milligr. 5 de fer) et la rate est fréquemment plus riche que le foie. Ici, il n'y a point de rate, et le sang ne contient pas de fer : à la place, il renferme du cuivre (hémocyanine).

Chez les Crustacés (homard, langouste, écrevisse), il n'y a de fer en quantité appréciable que dans le foie. Chez les Céphalopodes (poulpe, seiche, calmar) le foie contient vingt-cinq fois plus de fer, à poids égal, que le reste du corps. Chez les Mollusques Lamellibranches (huîtres, coquilles de Saint-Jacques, moules), le foie contient de quatre à six fois plus de fer que le reste du corps. Même résultat chez les Gastéropodes.

2° La teneur en fer du foie n'est pas un fait accidentel en rapport avec la présence du fer dans le milieu ambiant. Elle est, au contraire, indépendante des circonstances extérieures. Elle ne suit pas les variations de richesse en fer du milieu ambiant; elle n'est pas influencée davantage par les variations les plus étendues du fer alimentaire (jeûne, hibernation). Elle l'est, au contraire, par les conditions physiologiques qui la font varier entre des limites assez écartées.

La faculté de fixation élective que le foie posséde pour le fer, il ne la posséde point pour d'autres métaux au même degré. Par exemple, il ne la manifeste pas normalement pour le cuivre. Le sang de beaucoup d'Invertébrés, Mollusques et Crustacés, est riche en cuivre (hémocyanine). Chez eux le foie n'en contient pas sensiblement (Dastre). Le foie prend au sang du Mollusque l'infime quantité

de fer que celui-ci charrie, quantité qui est inappréciable, en fait, dans les conditions normales, et qui ne devient appréciable dans le foie qu'à la suite de son accumulation. Au contraire, le même foie refuse le cuivre, qui existe dans le sang en quantité notable.

On voit par là que le foie se distingue des autres organes, au point de vue du fer, comme le fer se distingue des autres métaux au point de vue du foie.

Cycle du fer chez les Invertébrés. — Le fer qui s'accumule dans le foie de l'Invertébré n'y est cependant pas immobilisé. Il se dépense et se renouvelle. Il se dépense par la sécrétion biliaire (chez l'escargot la sécrétion hépatique est aussi riche en fer excrété que la bile des Mammifères), sécrétion qui l'entraîne au dehors; il est dépensé aussi par la constitution de la coquille (escargot) qui en contient des quantités notables; peut-être par la constitution des œufs. Il se renouvelle par l'apport du sang.

En résumé, le tissu hépatique a, beaucoup plus énergiquement que les autres tissus, la faculté de fixer le fer circulant. Il possède la propriété universelle (Vertébrés, Invertébrés) de retenir le fer, comme il possède déjà (Vertébrés) la propriété de retenir les hydrates de carbone pour former la réserve de glycogène. La cellule hépatique se distingue des autres éléments cellulaires par le degré de son avidité pour les composés ferrugineux charriés normalement par le sang : elle se décharge par la sécrétion hépatique (bile) qu'elle produit.

De plus, le fer est fixé dans le foie de la plupart des Invertébrés, précisément sous la même forme (*pigment aqueux*, *ferrine*, *nucléines ferrugineuses*) que chez les Vertébrés. C'est seulement chez les Gastéropodes pulmonés que le fer est fixé sous une forme un peu différente.

Cette universalité du fer hépatique; l'identité de forme (*ferrine*) sous laquelle il se présente chez tous les animaux; son indépendance relative des contingences alimentaires; son élimination continuelle par la sécrétion biliaire, par l'intestin, par la coquille, les œufs; son rétablissement continuel par l'alimentation; le cycle évolutif en un mot, tels sont les faits fondamentaux de la *fonction ferrugineuse* ou *martiale* du foie.

Hypothèse relative à la raison d'être de la fonction martiale du foie. — Nous avons fait connaître, dans ce qui précède, l'ensemble des faits positifs qui constituent les relations universelles du foie avec le métal fer. On peut les désigner, pour en éviter la longue énumération, par le nom commode de *Fonction martiale*, comme on désigne du nom commode de *Fonction glycogénique* l'ensemble des faits qui constituent les relations du foie avec le sucre du sang.

C'est ici que finit la science positive actuelle. Peut-on aller plus loin ? Peut-on pénétrer la raison intime qui fait que, d'un bout à l'autre du règne animal, le fer se trouve étroitement lié à l'organe hépatique ? On le peut, à la condition de sortir des faits, et de proposer une hypothèse d'accord avec eux.

Voici cette hypothèse (Dastre) :

Activité des oxydations dans le foie. — *Le rôle du fer serait de favoriser les combustions organiques qui s'accomplissent dans le foie.*

Cette hypothèse se justifie par deux séries de faits :

1° La première série de faits montre l'*abondance des oxydations* dans le foie. Ce sont : le fait que l'ensemble des réactions qui s'accomplissent dans le foie est exothermique : cet organe est le plus chaud des viscères. — L'abondance d'acide carbonique et le défaut d'oxygène dans la bile ; — le pouvoir d'oxydation considérable du tissu hépatique ; l'existence d'oxydases hépatiques.

2° La seconde série de faits établit que le fer (lorsqu'il est faiblement lié comme il l'est réellement dans le foie) *est un agent oxydant pour les matières organiques*. La démonstration en a été donnée par la chimie.

Si l'on rapproche ces deux séries de faits, leur relation semble évidente. La fonction du fer hépatique, faiblement lié, voisin du fer salin (ferrine) serait d'activer les combustions organiques.

La *fonction martiale du foie* est une *fonction d'oxydation*. A cet égard le foie ne posséderait qu'à un degré extrêmement éminent une propriété universelle des tissus, de fixer le fer et de l'employer à leurs oxydations.

TITRE XVIII

(Nos 104 à 105)

FONCTION ADIPO-HÉPATIQUE. FORMATION DES GRAISSES

(1901)

COMPTES RENDUS DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

104. — Sur la répartition des matières grasses chez les crustacés (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1901, 20 avril, p. 412).

105. — Fonction adipo-hépatique chez les Vertébrés et chez les Invertébrés (dans *Physiologie comparée du foie*. Renouard, 1904, p. 31).

Le foie a un rôle dans l'élaboration et l'évolution de la graisse. La cellule hépatique possède une aptitude remarquable à fixer et à former des graisses, chez tous les animaux. Chez les Vertébrés où la formation de la graisse n'est pas centralisée, mais diffuse dans le tissu conjonctif sous-cutané, dans l'épiploon, dans la moelle des os, le rôle du foie dans l'évolution des graisses est masqué par le rôle des autres organes, si bien que les physiologistes ne l'avaient pas compris. Ils méconnaissaient le lien de faits tels que ceux-ci : état gras du foie chez les oies, les canards ; chez les femelles en gestation et en lactation ; état gras du foie des poissons, morues, squales.

Au contraire, chez certains Invertébrés, la graisse n'a de rapports avec presque aucun autre organe que le foie ; et, ainsi, la fonction adipo-hépatique prend un caractère de clarté et de simplicité incomparable. Par exemple :

Localisation de la graisse dans le foie chez les Crustacés. — Les Crustacés offrent un bon exemple de ces espèces à fonction adipeuse concentrée dans le foie. (*Société de biologie*, 1890, 412) j'ai signalé chez ces animaux, d'une part l'extrême rareté de la graisse dans les tissus; d'autre part son extrême abondance dans le foie. — La graisse, à première vue, paraît faire défaut dans les organes : les dépôts adipeux sont absents. — L'examen microscopique et les réactions microchimiques confirment cette impression. On peut faire un grand nombre de préparations des muscles, des parois digestives, du tissu conjonctif interposé sans rencontrer, non seulement des cellules adipeuses, mais des corpuscules graisseux ou de la graisse infiltrée. Davenière et Pozerski, M[lle] Deflandre, ont fait les mêmes constatations.

Par compensation, il y a abondance de graisses dans le foie. — Chez le homard, la matière grasse est si abondante qu'elle rend impossible la déshydratation complète de l'organe. On ne peut pas obtenir, par dessiccation dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique puis à l'étuve à 100 degrés, la matière sèche, pulvérisable, que l'on obtient avec les autres organes et en particulier avec les foies des autres animaux. Un foie de homard, pesant 63 grammes à l'état frais, pesait encore 27 grammes après avoir été réduit en bouillie et soumis à l'action du vide sulfurique. Cette matière grasse hépatique sert de support à une petite quantité du pigment soluble dans le chloroforme appelé *choléchrome* (Dastre). Chez d'autres Crustacés, l'écrevisse, par exemple, cette matière huileuse est moins abondante; elle n'empêche pas la dessiccation de l'organe. Elle est cependant encore en proportions très appréciables, et elle sert encore de support à une assez grande quantité du pigment hépatique, le choléchrome.

Fonction adipogénique. — Cette espèce de localisation de la matière grasse est compatible avec des variations plus ou moins étendues dans sa quantité suivant des conditions dont on pénètre déjà quelques-unes. Elle ne saurait être, d'autre part, tout à fait absolue, car on sait que les produits de la génération, particulièrement les œufs, contiennent des matières grasses empruntées à l'organisme et par conséquent au foie. Il y a donc une espèce de balancement entre le foie et un petit nombre d'organes (envisagés à l'époque de leur activité) ; quant à la distribution des graisses. « On pourrait rapprocher la richesse de l'organe hépatique en graisse, de sa richesse en glycogène opposée également à la pauvreté relative de la plupart des autres organes (sauf des muscles) et poser les fondements d'un parallélisme entre ces deux catégories de matériaux de l'organisme, les hydrates de carbone, et les graisses. » Il y a une fonction adipogénique, comme il y a une fonction glycogénique. (*Société de biologie*, 1901, 412).

Davenière, sous la direction de Dastre, a exécuté des analyses précises. Le résultat a été constant. Dans dix-huit expériences, l'ensemble des tissus n'a fourni que des traces de graisse; au contraire, le foie en a donné des quantités notables. Chez le tourteau, par exemple, 6 grammes de foie desséché contenaient 2[gr],98 de graisse; chez la langouste, la même quantité de foie a fourni 3[gr],04.

Nature des graisses déposées dans le foie. Lécithines. — Dastre et Morat (1874-1879) ont constaté, dans des cas d'empoisonnement expérimental par le phosphore, à un certain stade de l'empoisonnement, la présence dans le foie d'une assez grande quantité (20 p. 100) de lécithine (graisse phosphorée), lécithine qui était indûment comptée comme graisse ordinaire à l'examen microscopique. La dégénérescence graisseuse était, en même temps, une dégénérescence lécithique. De plus, cet état de choses, qui correspondait à la première période des empoisonnements, semble se modifier ; la graisse ordinaire augmente et la lécithine diminue.

Dans d'autres circonstances, les mêmes auteurs ont trouvé des faits analogues. Le foie gras du canard est riche en lécithine. Certaines dégénérescences pathologiques (rein gras de la néphrite mixte) ont fourni également beaucoup de lécithine.

Le fait fondamental a été vérifié. Lépine et Eymonnet (1882) ont trouvé dans certaines parties d'un foie gras tuberculeux la proportion considérable de 31 de lécithine pour 100 de tissu gras, et dans les urines une quantité notable d'acide phospho-glycérique provenant de la saponification de la lécithine. Ronalds et Sotnichewsky ont fait des constatations analogues. Depuis lors, Balthazard (*Société de biologie*, 1901) a confirmé le fait de la dégénérescence lécithique, particulièrement dans les foies gras. Par exemple, chez une oie gavée au maïs cuit, le foie, pesant 850 grammes, a fourni 22,9 p. 100 de lécithines sur un total de graisses de 54 p. 100 (extrait alcoolo-éthéré).

On ne peut douter qu'il n'y ait des conditions dans lesquelles l'activité adipogénique du foie engendre ou fixe les graisses phosphorées (lécithines), et d'autres où elle engendre des graisses simples.

Variétés d'origine des graisses. — Il y a lieu de distinguer deux espèces de graisses déposées dans les cellules : la *graisse pathologique* et la *graisse physiologique*. La *graisse pathologique*, mauvaise graisse, graisse de dégénérescence, de stéatose, s'accompagne d'une altération du noyau témoignant de la déchéance de la nutrition. La *graisse physiologique* ou *graisse de réserve* ou *bonne graisse* est réputée telle lorsque sa présence ne s'accompagne point d'une altération du noyau lequel garde son volume et son aspect sain. Cette bonne graisse peut avoir deux sources : elle peut venir des aliments ou des autres tissus (*graisse d'infiltration*), ou être fabriquée sur place aux dépens des hydrates de carbone ou des albuminoïdes du protoplasma (*graisse de formation*).

Dastre a supposé que la *graisse de formation* pourrait avoir, en partie, pour premier stade la lécithine. C'est l'hypothèse qui expliquerait le mieux les résultats analytiques qu'il a obtenus dans le cas d'empoisonnement par le phosphore.

Mais pour résoudre cette importante question du processus de la dégénérescence graisseuse, c'est-à-dire pour connaître les états intermédiaires entre la substance albuminoïde et la graisse proprement dite et pour savoir si la lécithine est l'un de ces stades, il faudrait avoir des moyens sûrs de provoquer cette espèce de formation graisseuse intra-cellulaire, en se mettant à l'abri de la

graisse d'infiltration. C'est ce que n'ont pas fait les auteurs. De là des résultats contradictoires.

L'expérience de Dastre (intoxication phosphorée d'un animal amaigri et dégraissé par un long jeûne) devra être reprise, si l'on veut une solution décisive de ce problème des stades intermédiaires de la formation endo-cellulaire des substances grasses.

TITRE XIX

(Nos 106 à 116)

MÉCANISME INTIME DE LA DIGESTION PANCRÉATIQUE. ANTIKINASE

(1903-1904)

MÉMOIRE

106. — Les facteurs de la digestion pancréatique. Suc pancréatique, kinase et trypsine. — Antikinase (Mémoire dans *ArchivesInternationales de Physiologie*. Liége, Paris, vol. I, 1904, p. 86-117).

NOTES ET COMMUNICATIONS A LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

107. — Existence d'une antikinase chez les parasites intestinaux (*Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 24 janvier 1903, p. 130).

108. — Action de la kinase sur le suc pancréatique, hors de la présence de matière à digérer (*Idem*, 31 janvier 1903, p. 156).

109. — Emploi de l'antikinase pour apprécier la valeur des trypsines et des sucs pancréatiques du commerce (*Idem*, 31 janvier 1903, p. 158).

110. — Antikinase des macérations d'ascaris et de tænia (*Idem*, 21 février 1903, p. 254).

111. — Sur la question de savoir s'il y a pour le mélange pancréatique actif un *optimum* ou un *seuil* (*Idem*, 7 mai 1903, p. 317).

112. — Affaiblissement de la kinase et du suc pancréatique hors du cas où ces agents forment un mélange à trois avec l'albumine (*Idem*, 7 mars 1903, p. 319).

113. — Sur les facteurs de la digestion trypsique (*Idem*, 7 mars 1903, p. 322).

114. — Action de l'antikinase sur la kinase (*Idem*, 9 mai 1903, p. 588).

115. — Nature de l'action exercée par l'antikinase sur la kinase (*Idem*, 16 mai 1903, p. 633).

116. — Etat de la kinase et de la protrypsine dans la digestion de l'albumine (*Idem*, 16 mai 1903, p. 635).

(En collaboration avec H. Stassano)

Cette série de recherches aboutit à deux résultats principaux. Ils sont relatifs, l'un à la nature intime de la digestion pancréatique des albuminoïdes, l'autre à la manière dont les parasites intestinaux sont protégés contre l'action dissolvante des sucs digestifs.

I. Nature intime de la digestion pancréatique. — La digestion d'un albuminoïde (albumine cuite) par le suc du pancréas est un phénomène beaucoup plus complexe qu'on ne le croyait, il y a encore cinq ans, avant les travaux de Pavlow et de ses élèves, complétés par ceux de Delezenne et Frouin (1902). On admettait que le suc du pancréas contenait un ferment tout formé *trypsine* qui hydroliserait l'albumine. On sait maintenant que le suc pur du pancréas est inerte par lui-même, et que, pour devenir hydrolysant, il a besoin d'être mélangé à la *kinase* du suc intestinal.

Ce mécanisme est ici analysé et partiellement éclairci. Dans ce processus compliqué, M. Dastre, avec son collaborateur H. Stassano, a démêlé plusieurs processus secondaires, réglés par des lois précises. L'activation du suc du pancréas par la kinase de l'intestin dépend des quantités mises en présence, suivant la *loi du seuil d'activité*; elle dépend du degré de dilution, suivant une loi également fixée, *loi des concentrations*. On a aperçu des faits inattendus : l'auto-destruction de chacun des facteurs isolés, kinase, suc pancréatique, en milieu légèrement alcalin; les effets d'aggravation ou d'atténuation dus au mélange; les effets d'imprégnation de l'albumine par les deux agents.

Les trois facteurs de la digestion pancréatique, isolés ou mélangés deux à deux, se détruisent d'autant plus rapidement que les circonstances d'alcalinité du milieu, de température, se rapprochent d'avantage de celles de la digestion naturelle. Au contraire, réunis tous les trois, c'est un changement de tableau. Non seulement la digestion s'accomplit, mais les agents d'exécution sont préservés.

De là une conception nouvelle de la protéolyse trypsique. Ce n'est pas comme on l'enseigne encore, le résultat de l'action sur l'albumine d'un ferment unique tout formé, la trypsine — ou successivement formé par l'action de la kinase sur le suc pancréatique, comme l'ont cru, Pavlow, Bayliss et Starling. Ce n'est pas non plus l'*action à deux*, action conjuguée des deux facteurs sur l'albumine passive. L'albumine est active. Il y à une sorte de *condominium à trois* où l'albumine, le suc et la kinase ont un rôle nécessaire.

II. Anti-Kinase. Protection des parasites intestinaux contre l'action dissolvante des sucs digestifs. — On a invoqué, pour expliquer que l'ascaris ou le tænia ne sont pas digérés dans l'intestin, toutes sortes de raisons : la protection de leur revêtement, la force vitale, etc. La réalité, comme le montre M. Dastre,

c'est que le sérum de ces animaux contient une substance qui annihile l'effet de la kinase, et empêche ainsi les sucs d'être actifs. C'est le premier exemple d'un agent de cette nature. L'avenir apprendra probablement que l'anti-kinase est un type nouveau évidemment très général.

TITRE XX

Nos 117 à 129

DIGESTION SALINE. FIBRINOLYSE

(1893-1895)

MÉMOIRES

117. — Fibrinolyse dans le sang (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1893, p. 661).

118. — Digestion sans ferments digestifs (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1894, p. 464).

119. — La digestion saline de la fibrine (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1894, p. 919).

120. — Fibrinolyse. Digestion de la fibrine fraîche par les solutions salines faibles (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1895, p. 408).

121. — Appareil pour la préparation da la fibrine fraîche exempta de microbes (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1896, p. 585).

122. — Digastion saline de la gélatine (en collaboration avec M. Floresco. Mémoira dans les *Archives de Physiologie*, 1895, p. 881).

NOTES
DANS LES *COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES*

123. — Digestion sans ferments digestifs (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1894, t. CXVIII, n° 18, p. 959).

124. — Étude des causes de la digestion saline (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1894, t. CXIX, n° 20, p. 831).

125. — Transformation de la fibrine par l'action prolongée des solutions salines faibles (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1895, t. CXX, n° 11, p. 589).

NOTES
DANS LES *COMPTES RENDUS DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE*

126. — Digestion des albuminoïdes frais dans les solutions salines, sans addition expresse d'aucun liquide digestif (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 5 mai 1894, p. 375).

127. — Note additionnelle à propos de la communication précédente (*Ibid*).

128. — Action des sels sur la digestion gastrique artificielle et des acides sur la digestion gastrique de la fibrine (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 8 décembre 1894, p. 778).

129. — Sur les causes de la digestion saline (*Ibid*, 8 décembre 1894, p. 781).

Au cours de recherches sur la quantité de fibrine des différents sangs, je m'étais aperçu que, non seulement deux échantillons de sang réputés identiques, mais même deux moitiés du même échantillon pouvaient fournir des quantités de fibrine inégales, si l'une d'elle avait séjourné plus longtemps que l'autre dans le sang générateur. La fibrine, fibrine du caillot, ou la fibrine de battage, laissée en contact avec son sang générateur y disparaît dans des proportions souvent considérables qui ont varié, dans ces expériences, de 3 p. 100 à 44 p. 100. C'est cette disparition spontanée de la fibrine que j'ai nommée *fibrinolyse*. (**117**).

— Mais, ce n'est pas seulement dans son sang générateur que la fibrine solide disparaît. La fibrine fraîche, longtemps lavée, mise en présense de solutions salines neutres et aseptiques, (fluorure de sodium à 2 p. 100; chlorure de sodium à 15 p. 100) disparaît en partie ou même en totalité à l'étuve (ou même à la température ordinaire), dans un délai convenable (de 4 jours à 40 jours). Ce n'est pas une simple dissolution, comme on a pu le croire : c'est une véritable digestion aboutissant à la production de peptones (et pouvant même aller plus loin). Sans que l'on ait ajouté expressément de ferments, digestifs (trypsine) les choses se passent comme dans une digestion véritable. L'identité des transformations avec les phases d'une véritable digestion gastrique justifie le nom de digestion, (*digestion saline*) appliquée par Dastre à ce processus. (**118**)

Cette fibrinolyse, cette digestion saline de la fibrine fraîche, non cuite, ressemble par la succession des premières phases que l'on y observe, et par ses résultats, à une digestion peptique vraie. Elle en diffère en ce qu'elle s'accomplit en milieu neutre; qu'elle est empêchée en milieu acide; qu'elle s'accomplit dans un milieu salin concentré (sel à 15 p. 100); qu'elle respecte la fibrine cuite mêlée à la fibrine fraîche. (**119**) Elle n'est pas due davantage à l'intervention de microbes, puisqu'elle se produit en milieux antiseptiques et avec de la fibrine absolument exempte de microorganismes, obtenue au moyen d'un dispositif particulier. (**121**) Dans cet appareil, le sang arrive directement du vaisseau dans l'appareil stérilisé; il y est défibriné; séparé du sérum et des globules, lavé; et toutes

ces opérations sont exécutées à l'abri des organismes de l'air et de l'eau. La digestion saline de la fibrine fraîche exempte de microbes s'accomplit également dans les solutions salines faibles analogues aux liquides naturels, sang, lymphe, qui, eux-mêmes sont des solutions faibles de matières albuminoïdes. (**120**)

Il y a une digestion saline de l'albumine d'œuf frais, mais elle est beaucoup moins marquée (*albuminolyse*); une digestion saline de caséine fraîche du lait (Dastre, Arthus, Hammarsten, Hoppe-Seyler, Limbourg). (**119**) La gélatine perd la propriété de se gélifier et reste liquide lorsqu'elle a été mise en contact, un temps suffisant, avec les solutions d'un certain nombre de sels neutres (iodures, chlorures alcalins). La gélatine préalablement stérilisée, subit dans ce cas un changement tout à fait analogue à celui qu'elle éprouve de la part des ferments digestifs dans l'acte de la digestion, et des microbes, dans l'acte de la liquéfaction microbienne. Elle est complètement transformée en gélatine-peptone (gélatose). On peut donner à cette transformation le nom de *digestion saline*. La transformation n'est que partielle sous l'influence des fluorures; une faible partie seulement de la gélatine est transformée en gélatose. La digestion saline de la gélatine (*gélatinolyse*) s'accomplit le mieux dans les solutions le plus concentrées (chlorures et iodures à 10 p. 100). (**122**)

Note. — La fibrinolyse, la digestion saline, ont donné lieu à un grand nombre de travaux et de recherches. Elles ont inspiré et suggéré quelques-unes des notions nouvelles sur la production des ferments digestifs par les globules blancs.

Quant à l'explication de la fibrinolyse, on tend à admettre qu'elle est due à une véritable digestion pancréatique. La fibrine retiendrait de la protrypsine et de la kinase produite par les globules blancs englobés par la fibrine (Delezenne). L'hypothèse est plausible. Dastre l'a peut-être écartée trop facilement. Il n'en reste pas moins vrai que beaucoup de faits restent encore inexplicables dans cette manière de voir. Il y a là encore une riche matière pour les investigations futures.

TITRE XXI

(Nos **130** à **142**)

MATIÈRES COLORANTES DE LA BILE

BILIRUBINE. BILIVERDINE. BILIPRASINE

(1897-1898)

MÉMOIRES

130. — Contribution à l'étude de la bilirubine et de sa transformation en biliverdine (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1897, p. 475).

(Avec Floresco.)

131. — Sur les pigments biliaires (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1897, p. 725).

132. — Origine, dans la bile, des pigments biliaires biliprasiniques, jaune et vert (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1897, p. 737).

133. — Pigments biliaires en général (dans les *Recherches sur les matières colorantes du foie et de la bile et sur le fer hépatique*). G. Steinheil, Paris, 1899, p. 7 à 84.

NOTES DANS LES *COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES*

134. — Nouveaux pigments biliaires (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1897, t. CXXV, p. 381).

NOTES DANS LES *COMPTES RENDUS DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE*

135. — Contribution à l'étude de la bilirubine (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1897, 27 mars, p. 306).

136. — Remarques à propos d'une communication de M. Camus sur l'oxydation de la bile (*Ibid.*, 1897, 3 avril, p. 340).

137. — A propos de la note de MM. Laborde et Camus (*Ibid.*, 1897, 8 mai, p. 472).

138. — Sur les pigments biliaires (*Ibid.*, 1897, 31 juillet, p. 813).

139. — A propos d'une expérience de M. Camus sur les pigmsnts biliaires (*Ibid.*, 1897, 31 juillet, p. 849).

140. — Pigments biliaires et lipochromes. Pseudo-réaction de Gmelin pour les pigments biliaires ; pseudo-réaction nitrique des lipocbromes (*Ibid.*, 1898, 22 janvier, p. 77).

141. — Observations sur l'historique de quelques points de l'étude de la bile (*Ibid.*, 1897, 29 janvier, p. 144).

142. — Altération des biliverdinates sous l'action des microbes. Putréfaction spontanés de la bile verts (*Ibid.*, 1898, 19 mars, p. 324).

(En collaboration pour une partie avec N. Floresco.)

Voici quelques-uns des résultats de ces recherches :

1. *Pigments fondamentaux. Bilirubine. Biliverdine.* A. — La bilirubine (acide bilirubinique, pigment jaune rouge, pigment fondamental) n'existe pas dans la bile à l'état de nature (sauf peut-être et en très petite quantité dans quelques biles très pigmentées telles que celle du porc), en général, mais seulement à l'état de combinaison sodique (bilirubinate neutre). La bilirubine est, en effet, insoluble dans la bile naturelle ; elle est insoluble dans la *bile décolorée* de Plattner.

D'autre part, les bilirubinates alcalins, contrairement à ce qui a été dit (Staedeler), sont très peu solubles dans l'eau. Ils sont solubles dans les alcalis et

les carbonates alcalins. La bile est, au point de vue du pigment fondamental, une solution de bilirubinate de sodium dans les carbonates alcalins.

B. — Le second pigment principal (pigment vert, acide biliverdinique) est à peu près dans le même cas. Cependant il est faiblement soluble dans la bile naturelle et dans la bile décolorée, neutre ou acide. Les biliverdinates alcalins, d'autre part, sont plus solubles dans l'eau que les bilirubinates. La biliverdine existe donc dans la bile verte, principalement à l'état de biliverdinate sodique dissous dans les carbonates et, accessoirement, à l'état de biliverdine dans les biles à réaction acide ou neutre.

C. — Les solutions de bilirubine n'absorbent pas l'oxygène de l'air pour passer à l'état de biliverdine. Cette absorption ne se produit qu'avec les bilirubinates qui deviennent biliverdinates.

D. — La couleur des solutions du pigment fondamental dépend de la quantité du pigment : elle varie du rouge foncé (quantité de bilirubinate supérieure à 0 gr. 03 pour 100 c. c. soit 3/10000es) au jaune paille de plus en plus clair. Les solutions neutralisées sont toujours jaune paille.

Une bile neutre ou acide ne peut être que jaune paille (ou verte).

II. *Pigments secondaires biliprasiniques.* E. — Il existe, dans la bile normale de la vésicule, deux autres pigments qui n'y avaient pas été signalés, pigments biliprasiniques. L'un est un pigment jaune brun (biliprasinate de soude qui, exposé à l'air et à la lumière verdit (biliverdinate).

C'est ce pigment biliprasinique qui donne à la bile du veau sa couleur jaune. Il existe dans les autres biles jaunes.

F. — Le second pigment biliprasinique est un pigment vert. C'est la biliprasine. Il se distingue de la biliverdine (biliverdinates) par des caractères nets. Il constitue le pigment ordinaire de la bile de veau, de la bile fraîche de bœuf, de la bile du lapin.

G. — La relation de ces deux pigments biliprasiniques entre eux est très simple. Ils passent de l'un à l'autre par l'action alternative des acides et des alcalis; ceci est contraire à ce qui arrive pour la bilirubine et les bilirubinates également jaunes et pour la biliverdine et les biliverdinates également verts. La bile jaune peut devenir bile verte de cette façon sans qu'il soit question de biliverdine ni de biliverdinates.

H. — La relation de ces deux pigments avec les pigments fondamentaux (bilirubine, biliverdine) paraît également simple : les pigments biliprasiniques seraient intermédiaires entre ces derniers au point de vue de l'oxydation accompagnée d'hydratation.

III. *Transformation des pigments les uns dans les autres.* I. — La transformation du pigment bilirubinique en biliverdinique dépend de quatre facteurs : l'un indispensable, c'est l'*oxygène*; les autres adjuvants; *réaction du milieu chaleur, lumière.*

Toutes choses égales, l'*alcalinité* contribue à la stabilité du bilirubinate. La neutralité ou l'acidité favorisent l'apparition précoce du ferment vert (biliprasinique puis biliverdinique. La chaleur altère les biliverdinates si elle est forte et

prolongée : elle favorise leur transformation si elle est modérée. L'action transformatrice de la lumière est encore plus sensible : toutes les couleurs se comportent de même.

IV. *Oxydase biliaire* — K. — Il est possible que l'oxydation avec hydratation du pigment originel fondamental, la bilirubine, commence dès la cellule hépatique et les canaux biliaires. Dans tous les cas, elle se poursuit dans la vésicule. Or, les conditions artificielles de cette transformation (oxygène, lumière, chaleur) n'y sont pas réalisées. De là l'hypothèse d'un *agent* ou *condition* d'oxydation particulier (oxydase hépatique).

V. Action de la bile sur l'eau *oxygénée*. — L. — La bile fraîche décompose instantanément l'eau oxygénée. L'action est aussi énergique et aussi complète qu'avec la fibrine fraîche. La bile est un réactif aussi sensible de l'eau oxygénée que la fibrine. Au contraire, la bile bouillie ne décompose pas l'eau oxygénée. Il y a dans la bile fraîche une substance que l'ébullition détruit et qui dégage l'oxygène de l'eau oxygénée.

VI. *Variétés des fragments de la bile chez les divers animaux*. — M. — Chez le veau, outre les variétés jaune et verte, il y a une variété rose, rouge, présentant des ressemblances avec la colohématine de Mac Munn. — Les pigments de la bile de porc sont : la bilirubine, le bilirubinate et biliprasinate de soude. — La réaction de Gmelin réussit toujours avec les biles diluées; elle manque de netteté avec les biles concentrées. — La bile de chien contient du biliprasinate et du bilirubinate de sodium. — La bile de lapin contient le pigment biliprasine. On observe quelquefois la variété blanche, dite *bile décolorée*. — Il en est de même pour la bile de cobaye. — Les biles d'oiseau (poulet), de tortue, de grenouille ont également pour pigments la biliprasine et le biliprasinate.

TITRE XXII

(Nos 143 à 149)

FERMENTS SOLUBLES

(1895-1901)

MÉMOIRES

1. — Solubilité et activité des enzymes dans l'alcool.

143. — **Solubilité et activité des ferments solubles en liqueurs alcooliques** (Mémoires dans les *Archives de Physiologie*, 1896, p. 120).

NOTE

DANS LES *COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES*

144. — **Solubilité et activité des ferments solubles en liqueurs alcooliques** (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1895, t. CXXI, n° 24, p. 899).

NOTE DANS LES *SOCIÉTÉS DE BIOLOGIE*

145. — Solubilité relative des enzymes dans l'alcool.

Un caractère général des ferments, qui est utilisé pour leur préparation et leur purification, est d'être insolubles dans l'alcool et solubles dans l'eau.

Ce caractère est loin d'être rigoureux. J'ai vu que les ferments du pancréas étaient solubles dans l'eau-de-vie, dans le cognac et la fine champagne : la trypsine peut passer dans des liqueurs alcooliques qui titrent 50 à 55 degrés (qui contiennent 50 à 55 p. 100 d'alcool pur) ; l'amylase pancréatique est encore plus soluble ; on la décèle dans des liqueurs qui titrent jusqu'à 65 degrés.

Il y a plus. Ces ferments peuvent agir au sein de ces liqueurs alcooliques. La trypsine du chien digère la fibrine dans des liqueurs contenant 22 p. 100 d'alcool : celle du porc n'agit que si la quantité d'alcool ne dépasse pas 15 p. 100. La digestion de l'amidon peut s'accomplir dans des liqueurs encore plus riches, alcoolisées à 20 p. 100 pour l'amylase du pancréas de porc et alcoolisées plus haut pour l'amylase du chien.

Au contraire, les ferments solubles du sang, le fibrin-ferment, l'hémo-diastase sont à peu près insolubles dans les liqueurs alcooliques les plus faibles, à 4 p. 100 d'alcool.

Une fois son attention éveillée sur ce point, M. Dastre a recueilli un certain nombre de faits analogues à ceux-là incidemment mentionnés par divers auteurs. La *myrosine*, d'après Guignard (communication orale) serait soluble et encore active dans l'alcool à 60°.

Ces faits ont des conséquences et des applications nombreuses. Ils expliquent, par exemple, le déchet considérable que l'on obtient lorsque, en vue de purifier plus complètement certains ferments, on répète trop souvent le traitement par l'alcool. D'autre part, on peut fonder un moyen de séparer les ferments, non plus comme dans la méthode classique, sur l'insolubilité des ferments dans l'alcool, mais au contraire sur leur solubilité. C'est ce qu'ont fait certains auteurs, comme Weinland, appliquant les notions que j'ai introduites.

II. — MÉTHODE POUR L'ÉPUISEMENT DES TISSUS ET LA PRÉPARATION DES FERMENTS.

146. — Méthode de la digestion papaïnique pour l'épuisement des tissus en général et l'isolement de quelques ferments et agents zymo-excitateurs et zymo-frénateurs, en particulier (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1898, 8 janvier, p. 20).

Il s'agit de l'emploi de la digestion papaïnique. — Lorsqu'une substance (ou un ferment endocellulaire) est fortement incorporée au contenu cellulaire, on se propose de détruire isolément chaque cellule pour en extraire le ferment ou le

produit cherché. Ce résultat est obtenu par un moyen détourné qui consiste à soumettre le tissu à la digestion. Ce moyen a été appliqué par les élèves de Pflüger à l'épuisement de la graisse des muscles en les soumettant préalablement à la digestion gastrique.

J'ai eu recours à la digestion papaïnique. C'est un moyen de destruction du tissu extrêmement pénétrant et relativement peu altérant. S'exécutant en milieu neutre, la digestion papaïnique dénature le moins possible la substance ou le ferment que l'on cherche à obtenir.

Ce procédé a été appliqué, en *particulier*, par l'auteur à la préparation du pigment aqueux du tissu hépatique, et aussi à l'isolement de quelques ferments ou agents zymo-excitateurs ou zymo-frénateurs.

II. — Méthode pour la recherche des ferments endocellulaires.

147. — De la dialyse chloroformique comme procédé de recherche des ferments endocellulaires (*Ibid.*, 1901, 12 janvier, p. 34).

148. — A propos de la recherche des ferments endocellulaires par la dialyse chloroformiqne (*Ibid.*, 1901, 16 février, p. 171).

Un autre moyen d'obtenir les substances solubles plus ou moins intimement mélangées au contenu cellulaire, est fourni par la dialyse chloroformique. R. Dubois a montré qu'un tissu plongé dans une atmosphère de chloroforme, laissait exsuder une quantité d'eau assez considérable. J'ai supposé que cette eau, arrachée à des cellules faiblement modifiées par ce traitement, pourrait entraîner les ferments endocellulaires.

Le procédé a été appliqué, sous ma direction, à la recherche des ferments endocellulaires du tissu hépatique. M. Permilleux a réussi, de cette façon, à extraire du foie, le ferment hépatique de Claude Bernard. Ce ferment célèbre, qui est capable de transformer le glycogène du foie en sucre, n'avait jamais été isolé. Comme pour d'autres ferments endocellulaires, il était permis de considérer sa production comme strictement limitée aux besoins de la transformation opérée à l'intérieur de la cellule ; et par conséquent, comme se confondant avec la vie même de la cellule. C'est dans ce sens que certains auteurs niaient l'existence isolée de ce ferment (Dastre).

La dialyse chloroformique a permis son isolement, soit qu'elle ait réussi à entraîner le ferment préexistant normalement, soit qu'elle ait déterminé sa production surabondante dans des conditions où il ne pourrait pas être détruit par usage.

IV. — Effets des ferments solubles sur le sang.

149. — Sur quelques effets généraux des ferments solubles sur le sang et sur l'organisme (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1897, p. 847).

TITRE XXIII

(Nos 150 à 155)

GÉLATINE

(1895-1900)

MÉMOIRES

150. — Digestion saline de la gélatine (Mémoires dans les *Archives de Physiologie*, 1895, p. 801).

151. — Études sur la gélatine (dans les *Comptes rendus du Congrès international de médecine et de chirurgie* de 1900. Masson, Paris, vol. II, p. 151).

NOTES
DANS LES *COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES*

152. — Liquéfaction de la gélatine. Digestion saline de la gélatine (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. 1895, t. CXXI, n° 18, p. 615).

NOTES
DANS LES *COMPTES RENDUS DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE*

153. — Liquéfaction de la gélatine. Digestion saline de la gélatine (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1895, 26 octobre, p. 668).

154. — Sur l'action coagulante de la gélatine sur le sang. Antagonisme de la gélatine et des propeptones (en collaboration avec N. Floresco) (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1896, 29 février 243).

155. — Nouvelle contribution à l'étude de l'action coagulante de la gélatine sur le sang (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1896, 28 mars, p. 358).

Dans ces recherches, nous trouvons à signaler quatre points : l'étude de la gélification; l'action coagulante des injections de gélatine sur le sang; la réaction de la gélatine; la force de rétraction de la gélatine pendant sa dessiccation.

1° *Étude de la gélification de la gélatine.* — Une propriété caractéristique de la gélatine est celle même qu'exprime son nom, c'est de se *prendre en gelée*, de se *gélifier*. Soluble dans l'eau chaude, elle est insoluble dans l'eau froide. Une solution faite à chaud et qui contient plus de 1 p. 100 de gélatine (à l'état sec) se prend en gelée par le refroidissement. La température où commence cette solidification, la durée qu'elle met à s'accomplir, le degré de sa consistance dépendent de la teneur de la solution en gélatine. On peut se servir de ces caractères précisément pour apprécier la quantité de gélatine.

Perte du pouvoir de se gélifier :

Le chauffage pendant quelques instants à 140 degrés, en tube scellé ou à l'autoclave, fait perdre définitivement à la gélatine la faculté de se prendre en gelée par refroidissement. Une ébullition prolongée vingt-quatre heures produit le même résultat. La digestion gastrique, la digestion pancréatique, la putréfaction, l'action des microbes, produisent encore le même résultat. Dans tous ces cas, la gélatine est transformée en *gélatoses* et en peptones. La diminution ou la perte du pouvoir de gélification traduit les premières altérations et les moins profondes que subit la gélatine. Elle correspond à une transformation chimique de la gélatine en protogélatose, premier stade de la digestion de cette substance.

Le fait de chauffer et de refroidir alternativement une solution de gélatine diminue sa faculté de se gélifier. Cette diminution se traduit par la diminution de consistance de la gelée et par la durée plus grande que met la prise à se compléter à partir du premier moment où elle commence. L'addition de sels à la solution, à la température ordinaire, améne la perte de la faculté de gélification, la formation de protogélatose et ultérieurement de peptones. C'est ce que nous avons appelé la *digestion saline* de la gélatine, parce que ces états reproduisent exactement ceux de la digestion véritable de la gélatine.

2° *Action coagulante des injections de gélatine sur le sang.* — Les solutions de gélatine injectées dans les vaisseaux sanguins agissent sur le sang de telle manière que si l'on recueille le sang par saignée, à la façon ordinaire, celui-ci se coagule plus rapidement.

A quoi est due cette action coagulante signalée par M. Dastre? On l'a attribuée aux acides étrangers mêlés à la gélatine, ou au contraire à la chaux qu'elle contient, ou enfin, à la gélatine *perse*.

Quelques médecins et chirurgiens ont appliqué la gélatine en injections au traitement des anévrismes, mais M. Dastre n'a jamais donné son aveu à cette application.

3° *Réaction de la gélatine.* — La plupart des auteurs considèrent la gélatine comme un « corps neutre ». C'est une erreur. La gélatine est normalement acide par elle-même. Son acidité naturelle est augmentée par les acides étrangers introduits dans sa préparation. On peut se débarrasser de ces derniers (acides de préparation, acide chlorhydrique, sulfurique, sulfureux) par dialyse prolongée.

On se débarrasse du même coup de la plus grande partie des sels que contient la gélatine.

La gélatine la plus pure du commerce présente une acidité variant de 0 gr. 622 à 0 gr. 911 (en acide chlorhydrique) pour 100 grammes de gélatine séchée à 105 degrés. Dialysée, débarrassée aussi complètement que possible de tout corps étranger, ne cédant plus rien à l'eau, son acidité est encore égale à 0,435.

Si l'on neutralise la gélatine par la soude, on produit un corps nouveau (*gélatinate de soude*). Si l'on soumet ce corps à la dialyse, l'alcali disparaît progressivement, la gélatine devient acide de plus en plus, jusqu'à ce qu'elle ait atteint le même degré (0 gr. 435 en HCl). A partir de là, la dialyse n'a plus d'effet, le degré d'acidité ne bouge plus. — Que l'on parte de la gélatine ordinaire acide ou de la gélatine neutralisée artificiellement, on aboutit, par ces deux routes opposées, à la gélatine pure, dialysée, ayant un degré d'acidité constant.

4° *Force de rétraction*. — La gélatine dialysée présente une force de rétraction tout à fait remarquable, qui se manifeste dans les conditions suivantes :

On soumet des lames de gélatine à la dialyse prolongée; on les fait sécher dans le vide. On les étale sur des plaques de verre parfaitement propres. La gélatine en se séchant se rétracte (rapidement si l'on met à l'étuve à 105 degrés). La rétraction se produit avec une telle force que des éclats sont arrachés à la plaque de verre. Au Congrès de médecine et de chirurgie de 1900, j'ai présenté à la section de physiologie des plaques de verre, dont la surface était ravinée par cette action mécanique puissante due à la dessiccation de la gélatine. J'ai présenté également des plaques métalliques qui, planes d'abord, avaient été enroulées en cylindre par la même force. (*Comptes rendus du XIIIe congrès de médecine et chirurgie*. Masson, 1900. vol. *Physiologie*. p. 176).

Plus tard, M. Cailletet, de son côté, trouvait les mêmes faits, et il en présentait le récit et les effets intéressants à l'Académie des sciences, dans la séance du 17 février 1902.

TITRE XXIV

(156 à 168)

COAGULATION DU SANG

(1896-1903)

MÉMOIRES

156. — Contribution à l'étude du ferment coagulateur du sang (fibrinferment, thrombase) **et de l'action anticoagulatrice des propeptones** (Mémoire dans les *Archives de Physiologie*, 1897, p. 210).

NOTES DANS LES *COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES*

157. — **Contribution à l'étude du ferment coagulateur du sang** (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1899, t. CXXVIII, p. 94).

NOTES DANS LES *COMPTES RENDUS DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE*

158. — **De l'incoagulabilité du sang produite par l'injection de propeptones** (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1896, 28 mars) (en collaboration avec Floresco).

159. — **Snr l'incoagulabilité du sang peptoné** (*Ibid.*, 1896, 6 juin, p. 360).

160. — **Contribution à la connaissance du ferment coagulateur dn sang** (*Ibid.*, 1897, 9 janvier, p. 28).

161. — **Analyse de l'action des ferments solubles en général. Applications au ferment coagulateur du sang** (*Ibid.*, 1897, 8 mai. p. 469).

162. — **De la méthode des plasmas à l'état liquide, en particulier pour l'étude du fibrin-ferment** (thrombase) (*Ibid.*, 1898, 8 janvier, p. 22).

163. — **Action sur la coagulation du sang d'un certain nombre de sels de fer** (*Ibid.*, 1898, 5 mars, p. 284) (en collaboration avec N. Floresco).

164. — **Immunisation contre l'action de la peptone** (*Ibid.*, 30 avril, p. 437).

165. — **Sur les causes initiales de la coagulation. Caractère erroné de la doctrine classique** (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, 14 novembre, p. 1342).

166. — **Résistance vitale des leucocytes dans l'acte de la coagulation** (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, 14 novembre, p. 1343).

167. — **La production du fibrin-ferment phénoméne cadavérique ou phénoméne d'activité normale du leucocyte vivant** (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, 14 novembre, p. 1345) (en collaboration avec Henry et Stodel).

168. — **Action de la peptone sur la lymphe** (*Ibid.*, 1903, 14 novembre, p. 1347).

Quatre résultats, d'un caractère plus général, ressortent de ce groupe d'études : le premier et le plus important est relatif aux phénomènes initiaux de la coagulation du sang — le second à l'influence de la réaction chimique du milieu — les deux autres se rapportent à l'emploi des plasmas liquides et à l'incoagulabilité du sang de peptone.

I. *Phénomènes initiaux de la coagulation du sang et de la lymphe. Caractère erroné de la doctrine classique.* — La doctrine classique relative à l'origine de la

coagulation du sang et de la lymphe prétend que ce phénomène est lié à la destruction anatomique des globules blancs (leucolyse). Les leucocytes, en majorité, éclateraient au sortir des vaisseaux et mettraient en liberté le *fibrin-ferment*, agent de la coagulation. La théorie régnante suppose donc deux choses : d'abord l'extrême fragilité des leucocytes, et en second lieu la nécessité de leur désorganisation pour la production du ferment coagulateur. Fragilité du globule blanc, genèse du ferment coagulateur corrélative de la destruction de ce globule, ce sont là deux notions distinctes quoique connexes. La plupart des théories de la coagulation les admettent l'une et l'autre comme des bases fondamentales.

M. Dastre montre qu'elles sont erronées l'une et l'autre.

Il invoque contre elles le faisceau de preuves suivantes : 1° les observations directes microscopiques du sang coagulant; 2° mieux encore l'observation, plus facile et plus nette, de la conservation des leucocytes dans la lymphe normale ou diluée, pendant tout le cours de la coagulation (Dastre, V. Henry); 3° la formation progressive du fibrin-ferment qui continue de se produire, même après la coagulation achevée; 4° la résistance des globules blancs à la prétendue action leucolytique des solutions étendues de peptone de Witte.

Ces recherches concluent en faveur des deux notions nouvelles que voici :

1° *Inaltérabilité* des globules qui interviennent dans l'acte de la coagulation.

2° Production du fibrin-ferment par *sécrétion* ou *excrétion* de la part du leucocyte vivant.

II. *Influence, sur la coagulation, de la réaction chimique du milieu.* — Les conditions substantielles de la coagulation du sang sont au nombre de trois : 1° Présence du fibrinogène qui est la substance qui coagule; 2° Présence du fibrin-ferment qui est l'agent coagulateur; 3° Constitution convenable du milieu qui les contient.

C'est sur l'importance de ce troisième facteur, le milieu, que j'ai insisté. Le milieu, par ses conditions générales (physiques ou chimiques) ou par des circonstances spéciales (présence d'agents physiologiques anti-coagulants ou excito-coagulants), peut permettre ou empêcher la coagulation. On peut parler autrement et dire que le milieu peut agir comme excitateur ou inhibiteur du fibrin-ferment. Déjà Arthus, dans mon laboratoire, a montré que le milieu doit contenir des sels solubles de chaux.

Je montre ici que le milieu doit avoir une réaction chimique convenable. Une condition de ce genre intervient directement ou indirectement pour l'activité du fibrin-ferment.

Il ressemble, par là, aux ferments solubles digestifs, pepsine, trypsine, ferment-lab qui ont, à cet égard, des conditions d'action très étroites. L'activité du ferment coagulateur s'atténue d'autant plus que le milieu est plus alcalin. La

coagulation peut être empêchée par la simple alcalinité du milieu et rendue possible par l'addition d'acide jusqu'à neutralité.

J'en donne pour exemple des liqueurs suivantes qui sont naturellement alcalines et même fortement alcalines et qui restent liquides indéfiniment, tant qu'on ne les neutralise pas :

Le *sang de peptone* (sang de l'animal qui a reçu une injection de peptone de Witte); le « *plasma de peptone* » (partie liquide du sang précédent centrifugé; les sangs et les plasmas faiblement oxalatés; le « *plasma de peptone hépatique* » (liquide obtenu en recevant du sang artériel dans un vase contenant quelques gouttes de peptone ayant séjourné dans le foie et en le centrifugeant). Ces liqueurs restent indéfiniment liquides si on leur conserve leur alcalinité normale; elles coagulent instantanément quand on les neutralise avec un acide quelconque.

II. *Raison de l'incoagulabilité du sang produite par l'injection de peptone de Witte.* — La démonstration est fournie ici que, dans le sang de l'animal qui a reçu une injection de peptone et dans le plasma de ce sang centrifugé, le fibrinferment existe et qu'il est en quantité plus que suffisante pour produire la coagulation. Là-dessus, je redresse l'opinion exprimée par Schmidt-Mülheim, Fano, Carvallo et Athanasiu. — Si la coagulation n'a pas lieu, la cause en est nécessairement au milieu qui rend le ferment inefficace. — Quelle que soit cette cause (production d'une substance anti-coagulante par le foie, l'intestin, etc., selon Gley, Pachon, Delezenne), il est sûr qu'on la fait disparaître, comme je l'ai montré, en ajoutant un acide quelconque jusqu'à neutralisation du milieu. Le ferment devient alors actif.

III. *Méthode des plasmas liquides.* — Pour l'étude de la coagulation, l'auteur préconise l'emploi, au lieu du sang lui-même, des plasmas liquides, à savoir : les sérosités péritonéale et péricardique; le plasma du peptone; le plasma de peptone hépatique; les plasmas oxalatés. On a ainsi des liqueurs claires, à l'abri des complications apportées par les corpuscules du sang, et où la quantité de fibrin-ferment ne varie plus.

TITRE XXV

(Nos 189 à 178)

SUJETS DIVERS

(1895-1899)

Sucre et glycogène de la lymphe (1895). — **Cordon cervical sympathique et goitre exophtalmique** (1897-1899). — **Putréfaction des milieux organiques** (1894). — **Osmose** (1898).

I. — SUCRE ET GLYCOGÈNE DE LA LYMPHE.

MÉMOIRES

169. — Recherches sur le sucre et le glycogène de la lymphe (Mémoires dans les *Archives de Physiologie*, 1895, p. 952).

NOTES
DANS LES *COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES*

170. — Recherches sur le sucre et le glycogène de la lymphe (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1895, t. CXX, n° 24, p. 1366).

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

171. — Recherches sur le glycogène de la lymphe (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 30 mars 1895, p. 242).

172. — Sur la doctrine du glycogène fixe, non circulant (*Ibid.*, 6 avril 1895, p. 280).

Observations sur le sucre et le glycogène de la lymphe, exécutées sur une vache munie d'une fistule lymphatique. Les grandes quantités de lymphe recueillies permettaient des études impossibles chez des animaux de petite taille (chien). La lymphe contenait en moyenne 0 gr. 3 de sucre par litre. J'ai constaté que ce sucre se détruisait spontanément à mesure que l'on s'éloignait du moment de la prise (*glycolyse*). — J'ai suivi la marche de cette *glycolyse*. Elle est la même que dans le sang. Le sucre commence à se détruire un quart d'heure environ après que la lymphe est sortie du vaisseau ; elle s'accélère rapidement, atteint son maximum après deux ou trois heures, puis décline. Tout le sucre est détruit au bout de vingt-quatre heures. La glycolyse est complète. Il suffit d'ajouter 2 p. 1.000 d'oxalate de potasse pour l'empêcher.

— Dans la lymphe, j'ai trouvé une quantité faible mais appréciable de gly-

cogène, 0 gr. 09 par litre. (On sait que la présence du glycogène dans le sang est controversée : on discute sur des millièmes.) Le glycogène parait fixé sur les globules (blancs); il est absent du plasma. — Enfin le glycogène est détruit dans la lymphe en moins de vingt-quatre heures par un ferment diastasique, (*lymphodiastase* de Bial et Röhmann).

II. — Cordon cervical sympathique. Goitre exophtalmique.

173. Observations à propos de l'expérience de la section du cordon cervical (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 16 janvier 1897, p. 69).

174. Grand symphathique et goitre exophtalmique (*Ibid.*, 4 février 1899, p. 88).

III. — Putréfaction des milieux organiques.

175. — Observations sur les moyens employés contre la putréfaction des milieux organiques (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 8 décembre 1894, p. 779).

IV. — Osmose.

176. — Isotonie et résistance au laquage; isotonie et isosmose; pression osmotique et ferments solubles (*Ibid.*, 29 janvier 1898, p. 146).

TITRE XXVI

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Je me borne à signaler les suivantes :

177. — 1. — *Osmose, Tonométrie, Cryoscopie.* — Masson, 1901[1].

Un mouvement très remarquable, et d'ailleurs tout récent, entraîne la physiologie expérimentale dans les voies de la Physico-Chimie. Les déterminations cryoscopiques, les mesures de conductibilité électrique, les considérations sur l'osmose, sur l'isotonie ou l'anisotonie des liquides organiques, sur l'ionisation

1. Ce livre n'est que la première partie d'un ouvrage qui sera complété par l'étude de la conductibilité électrique et des applications.

de ces solutions, remplissent aujourd'hui les publications des biologistes, surtout à l'étranger.

Malheureusement, les notions physiques qui doivent servir de fondement à ces applications étaient peu répandues, mal précisées, contestées même, en France surtout, sans discussion et affirmées de même. Il n'existait, sur ce sujet, aucun travail d'ensemble, mais seulement des mémoires originaux.

J'ai voulu combler cette lacune et offrir aux physiologistes, d'une manière qui leur fût accessible, cet ouvrage nécessaire, qui a exigé un réel effort de critique, de discussion, de mise en œuvre d'une infinité de documents quelquefois contradictoires.

178. — 11. — *La Vie et la Mort*, dans Bibliothèque de philosophie scientifique, Flammarion, Paris (1902).

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 8612.